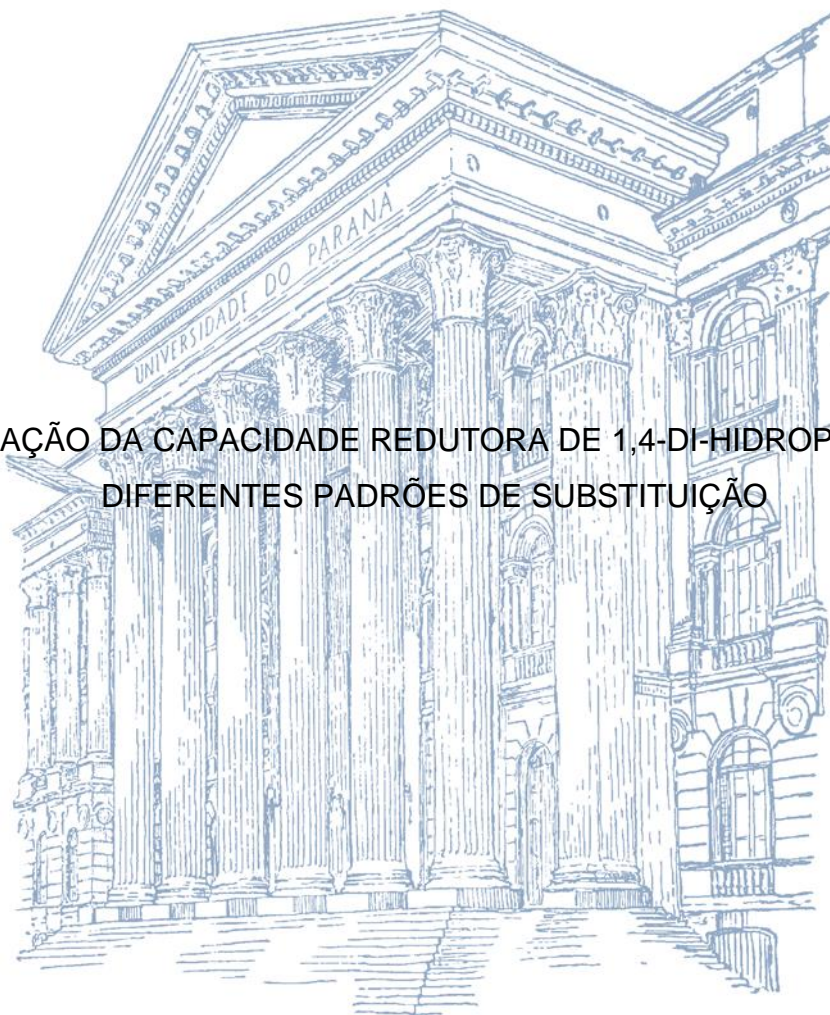


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

INGRID FATIMA ZATTONI

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE REDUTORA DE 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS COM
DIFERENTES PADRÕES DE SUBSTITUIÇÃO



CURITIBA

2017

INGRID FATIMA ZATTONI

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE REDUTORA DE 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS COM
DIFERENTES PADRÕES DE SUBSTITUIÇÃO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Curso de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Alan Guilherme Gonçalves.

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Angela C. L. B. Trindade.

CURITIBA

2017

Zattoni, Ingrid Fatima

Avaliação da capacidade redutora de 1,4-Di-hidropiridinas com diferentes padrões de substituição / Ingrid Fatima
Zattoni – Curitiba, 2017

139 f. il. (algumas color.) , 30 cm

Orientador Professor Dr. Alan Guilherme Gonçalves

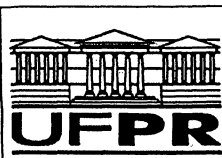
Coorientadora Professora Dra. Angela C. L. B. Trindade

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Paraná

Inclui bibliografia

1. Reações químicas 2. Substâncias redutoras 3. Di-hidropiridinas I. Gonçalves, Alan Guilherme II. Trindade,
Angela C. L. B. III. Universidade Federal do Paraná IV. Título

CDD 615.19



TERMO DE APROVAÇÃO

INGRID FATIMA ZATTONI

Título: "AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE REDUTORA DE 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS COM DIFERENTES PADRÕES DE SUBSTITUIÇÃO"

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.

Prof. Dr. Alan Guilherme Gonçalves
Orientador

Prof. Dr. Michel Leandro Campos
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Prof. Dr. Diogo Ricardo Bazan-Ducatti
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 24 de fevereiro de 2017.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela força.

Aos meus pais, Célia e Dejalma, por todo o incentivo, pelo carinho ofertado por todos esses anos e por acreditarem em mim. Ao meu irmão Gleidiston por ser meu braço direito em muitos momentos.

Ao meu namorado Thiago, pelas risadas nos momentos bons mas, principalmente, pelo apoio nos momentos difíceis.

Aos meus orientadores, Prof Dr Alan Guilherme Gonçalves e Prof^a Dr^a Angela C.L.B Trindade, por toda a paciência e vontade de ensinar.

Ao Prof Dr Diogo Ducatti, pelas sugestões e dicas no decorrer do trabalho.

Aos meus colegas Matheus e Juliana por toda a ajuda no primeiro ano do Mestrado. Às minhas caríssimas colegas Jaqueline e Lais, que me acompanharam durante os dois anos do Mestrado e foram de extrema importância para o término deste trabalho, obrigada pelas risadas e conselhos! Aos meus colegas de laboratório Gislaine, Edson, Janaína e Estela pela companhia e conversas do dia-a-dia. Muito obrigada!

À minha IC Bárbara por ser minhas mãos extras.

Aos meus amigos Solange, Milton, Matheus, Sarah, Carolina, Amanda, Gabriela, Eduardo, Thalita, Juan por estarem comigo há tanto tempo. Obrigada pela amizade!

À Doutoranda Letícia Bonancio, Prof Dr Roberto Pontarolo e ao Centro de Estudos em Biofarmácia (CEB – UFPR) pela disponibilização e auxílio na aquisição dos resultados no Espectrômetro de massas, à técnica Larissa do Laboratório de Controle de Qualidade do Departamento de Farmácia

Ao departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, por toda a estrutura.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas –UFPR pela oportunidade.

À Capes e ao CNPQ pelo apoio financeiro.

Nunca se faz uma descoberta sem partir de um simples palpite.
(Isaac Newton)

RESUMO

A síntese de novos compostos é feita pela modificação de compostos pré-existentes através de reações químicas. Tais reações podem envolver a adição de grupos funcionais ou a modificação de diferentes grupos já existentes na molécula inicial. Dentre as reações capazes de interconverter funções orgânicas estão as reações de redução. Para a realização deste tipo de reação, são normalmente utilizados hidretos metálicos como agentes redutores, porém, esses compostos geram resíduos tóxicos, além de carecerem de seletividade. Com o surgimento da organocatálise, nos anos 2000, novas estratégias de redução vêm sendo estudadas, dentre elas encontra-se o uso das di-hidropiridinas de Hantzsch (DHPs). É conhecida a capacidade redutora de di-hidropiridinas não substituídas, entretanto, existem poucos estudos que explorem reações com di-hidropiridinas substituídas como agentes redutores, sua seletividade frente a diferentes grupos funcionais e a influência dos substituintes no anel dihidropiridínico na sua capacidade redutora. No presente trabalho, diferentes DHPs foram sintetizadas (com diferentes padrões de substituição) e testadas frente a iminas. Essas reações foram estudadas utilizando diclorometano e $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis a temperatura ambiente. A DHP substituída em N-1 e C-4 não foi capaz de reduzir carbonilas, enaminas e enonas, mas reduziu imina com baixo rendimento. A DHP *N*-substituída apresentou os melhores resultados na redução de iminas, em condições empregavam quantidades estequiométricas de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, revelando que a substituição no nitrogênio não é prejudicial para a redução. Grupos doadores e retiradores de elétrons nas iminas influenciaram de maneira significativa os rendimentos obtidos na redução desses substratos.

Palavras-chave: organocatálise, reações de redução, di-hidropiridinas, éster de Hantzsch.

ABSTRACT

The synthesis of new molecules is achieved through modifications of starting materials with the appropriate chemical reactions. These reactions can add new functional groups or transform groups already present in the starting material. Reduction reactions are amongst of the main alternatives available to modify functional groups. In this context, metallic hydrides are widely used as reduction agents despite their lack of selectivity and generation of toxic residues. Organocatalysis became a thriving area in the past decade and new strategies are being currently developed. Hantzsch dihydropyridines (DHPs) have been widely studied as organocatalysts in reduction reactions. The reduction capability of 1,4 dihydropyridines is already described, although there are few studies involving C-4 and N-1 substituted dihydropyridines as reduction agents, their chemoselectivity and the relation between the substituents on dihydropyridine ring and reduction capability. In the present work, different DHPs were synthesized with different substitution patterns and tested using imines as model of reduction. The reactions with the dihydropyridines was performed in dichloromethane, $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ as Lewis acid under room temperature. The present study found that N-1 and C-4 substituted dihydropyridine were not capable of reducing carbonyls, enamines and enones but did reduce imines with low yields. The N-1 substituted dihydropyridine showed better results when stoichiometric amounts of $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, revealing that substitution on the nitrogen might not be prejudicial to imines reduction. Additional tests with imines containing electron withdrawing and electron donor groups revealed that these substituents could strongly influence the final yield.

Keywords: Organocatalysis; reduction reactions; dihydropyridines, Hantzsch esters

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ANEL CARACTERÍSTICO DAS 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS (POSIÇÕES NUMERADAS).....	25
FIGURA 2: DI-HIDROPIRIDINA DE HANTZSCH.....	26
FIGURA 3: REPRESENTAÇÃO DOS ISÔMEROS DAS DI-HIDROPIRIDINAS.....	26.
FIGURA 4: ESTRUTURA DA NIFEDIPINA.....	27
FIGURA 5: ESTRUTURA MOLECULAR DA COENZIMA NAD ⁺ (FORMA OXIDADA) E NADH (FORMA REDUZIDA).....	30
FIGURA 6: TRANSFERÊNCIA DE HIDRETO DO NADH PARA O 2-CETOGLUTARATO, PARA FORMAÇÃO DO GLUTAMATO.....	31
FIGURA 7: ESQUEMA PARA A SÍNTESE DE DI-HIDROPIRIDINAS PELA REAÇÃO DE HANTZSCH.....	32
FIGURA 8: MECANISMO DE FORMAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO ENONA DA 4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA.....	33
FIGURA 9: MECANISMO DE FORMAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO ENAMINA DA 4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA.....	33
FIGURA 10: FORMAÇÃO DA 4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA (1a) A PARTIR DOS INTERMEDIÁRIOS ENONA E ENAMINA.....	33
FIGURA 11: ILUSTRAÇÃO DO MECANISMO DE HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA.....	35
FIGURA 12: ILUSTRAÇÃO DA TRANSFERÊNCIA DE HIDRETO POR AGENTE REDUTOR DO GRUPO III.....	36
FIGURA 13: TRANSFERÊNCIA DE UM HIDRETO LIGADO A CARBONO COM AUXÍLIO DO ALCÓXIDO DE ALUMÍNIO.....	37
FIGURA 14: ILUSTRAÇÃO DOS MECANISMOS DE TRANSFERÊNCIA DE HIDRETO ONE-STEP E MULTI-STEP.....	39
FIGURA 15: MECANISMOS PROPOSTOS PARA REDUÇÃO UTILIZANDO ÉSTERES DE HANTZSCH.....	40

FIGURA 16: SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-1,4-DIFENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1a).....	47
FIGURA 17: ESQUEMA DA SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-4-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1b).....	48
FIGURA 18: ESQUEMA DA SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-1-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1c).....	49
FIGURA 19: ESQUEMA DA SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA 3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1d).....	50
FIGURA 20: ESQUEMA GERAL DA SÍNTESE DA N-BENZILIDENOANILINA (4).....	51
FIGURA 21: ESQUEMA GERAL DA SÍNTESE DA P-NITRO BENZILIDENOANILINA (4a).....	52
FIGURA 22: ESQUEMA GERAL DA SÍNTESE DA 4-NITRO-N-(FENILMETILENO)BENZENAMINA (4b).....	52
FIGURA 23: ESQUEMA GERAL DA SÍNTESE DA P-METIL BENZILIDENOANILINA (4c).....	53
FIGURA 24: ESQUEMA GERAL DA SÍNTESE DA N-BENZILIDENO-P-TOLUIDINA (4d).....	54
FIGURA 25: ESQUEMA GERAL DE FORMAÇÃO DA 4-FENILAMINO-3-PENTEN-2-ONA (2).....	55
FIGURA 26: ESQUEMA DA SÍNTESE DA 3-BENZILIDENO-2,4-PENTANODIONA (3).....	55
FIGURA 27: ESQUEMA DA SÍNTESE DA N-BENZIL-N-FENILAMINA (10).....	56
FIGURA 28: ESQUEMA DE REAÇÃO PARA REDUÇÃO DAS IMINAS.....	57
FIGURA 29: MECANISMO DE SÍNTESE DA N-BENZILIDENOANILINA (4).....	62
FIGURA 30: ESTRUTURA MOLECULAR DAS IMINAS SINTETIZADAS: N-BENZILIDENOANILINA (4), P-NITRO NENZILIDENOANILNA (4A), P-NITRO-N-(FENILMETILENO)BENZENAMINA (4b), 4E P-METIL BENZILIDENOANILINA (4c) E N-BENZILIDENO-P-TOLUIDINA (4d).....	63
FIGURA 31: MECANISMO PROPOSTO PARA FORMAÇÃO DA 4-FENILAMINO-3-PENTEN-2-ONA (2).....	64

FIGURA 32: MECANISMO DE FORMAÇÃO DA 3-BENZILIDENO-2,4-PENTANODIONA (3).....	66
FIGURA 33: COMPARAÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN ¹ H DO BENZALDEÍDO (A) 1,4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA (B), (C) ÁLCOOL BENZÍLICO E (D) MEIO REACIONAL.....	68
FIGURA 34: MECANISMO PROPOSTO PARA A REDUÇÃO DO BENZALDEÍDO NA PRESENÇA DE ÁCIDO COMO FONTE DE H ⁺	69
FIGURA 35: COMPARAÇÃO DOS RMNS DE HIDROGÊNIO ENTRE O PADRÃO DE ENAMINA (MATERIAL INICIAL) (A) E SEU PRODUTO, ISOLADO APÓS A REAÇÃO FRENTE 0,1 EQUIVALENTES DE 1,4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA E 0,3 EQUIVALENTES DE BF ₃ Et ₂ O (B).....	70
FIGURA 36: COMPARAÇÃO ENTRE OS ESPECTROS DA 1,4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA (A), PADRÃO DA ENONA (B) E MEIO REACIONAL CONSTITUÍDO DA ENONA, 1 EQUIVALENTE DE 1,4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA E 3 EQUIVALENTES DE BF ₃ Et ₂ O (C).....	71
FIGURA 37: CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO N-BENZIL-N-FENILAMINA (10), OBTIDO ATRAVÉS DA REDUÇÃO DA N-BENZILIDENOANILINA (4) PELA 1,4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA (1a).....	73
FIGURA 38: POSSÍVEL MECANISMO DE REDUÇÃO DAS REAÇÕES REALIZADAS NO PRESENTE ESTUDO. A – ETAPA DE PROTONAÇÃO DA IMINA 4 PELO ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO; B – OXIDAÇÃO DA 4-DIFENIL DI-HIDROPIRIDINA 1a PELO BF ₃ Et ₂ O E A FORMAÇÃO DE ÍONS HIDRETO. C – ATAQUE DO HIDRETO NA IMINA PROTONADA E FORMAÇÃO DA AMINA 10 CORRESPONDENTE.....	75
FIGURA 39: CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA DA MISTURA IMINA E BF ₃ Et ₂ O.....	78
FIGURA 40: COMPARAÇÃO COM O PADRÃO DA AMINA 10 (P) ENTRE AS REAÇÕES DE REDUÇÃO UTILIZANDO ETANOL COMO SOLVENTE: 8 HORAS E 24 HORAS. REVELADOR DRAGENDORFF.....	79
FIGURA 41: SOBREPOSIÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN DE HIDROGÊNIO DA CONDIÇÃO 1 (A) E DO PADRÃO DA AMINA 10 (B).....	80

FIGURA 42: ESTRUTURA DE TODAS AS DI-HIDROPIRIDINAS UTILIZADAS PARA O ESTUDO COMPARATIVO DAS CAPACIDADES REDUTIVAS FRENTE A N-BENZILIDENOANILINA (4).....	82
FIGURA 43: COMPARAÇÃO ÉSTER DE HANTZSCH (1) E DI-HIDROPIRIDINA 1d (2).....	84
FIGURA 44: PARALELO ENTRE A DI-HIDROPIRIDINA 1c E A MOLÉCULA DA NICOTINAMINA ADENINA DINUCLEOTÍDEO (NADH) COM ÊNFASE NOS SUBSTITUINTES NO NITROGÊNIO.....	85

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: METODOLOGIAS EMPREGADAS PARA PURIFICAÇÃO DA N-BENZILIDENOANILINA.....	61
TABELA 2: TESTES PARA REDUÇÃO DO BENZALDEÍDO A ÁLCOOL BENZÍLICO UTILIZANDO-SE A 1,4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA (1A).....	68
TABELA 3: REAÇÕES DE REDUÇÃO DA N-BENZILIDENOANILINA A N-BENZIL-N-FENILAMINA.....	73
TABELA 4: REAÇÕES PARA REDUÇÃO DA IMINA, UTILIZANDO DIFERENTES ÁCIDOS DE LEWIS, VARIANDO O SOLVENTE E QUANTIDADE DE 1,4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA.....	76
TABELA 5: COMPARAÇÃO ENTRE REAÇÕES PURIFICADAS COM SÍLICA E ALUMINA.....	78
TABELA 6: CONDIÇÕES REACIONAIS SELECIONADAS PARA PURIFICAÇÃO EM PLACA PREPARATIVA.....	80
TABELA 7: REAÇÕES COM DIFERENTES DI-HIDROPIRIDINAS FRENTE A N-BENZILIDENOANILINA EM DICLOROMETANO E 3 EQ DE $\text{BF}_3\text{ET}_2\text{O}$, TEMPERATURA AMBIENTE.....	82
TABELA 8: REAÇÕES COM DIFERENTES DI-HIDROPIRIDINAS FRENTE A N-BENZILIDENOANILINA EM DICLOROMETANO E 1 EQ DE $\text{BF}_3\text{ET}_2\text{O}$, TEMPERATURA AMBIENTE.....	83
TABELA 9: REAÇÕES COM DIFERENTES DI-HIDROPIRIDINAS FRENTE A N-BENZILIDENOANILINA EM DICLOROMETANO E 0,1 EQ DE $\text{BF}_3\text{ET}_2\text{O}$, TEMPERATURA AMBIENTE.....	83
TABELA 10: RENDIMENTOS OBTIDOS A PARTIR DA REDUÇÃO DAS AMINAS PELA DI-HIDROPIRIDINA.....	86

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: REAÇÕES DE REDUÇÃO DE DIVERSOS GRUPOS FUNCIONAIS REALIZADAS COM DI-HIDROPIRIDINAS DE HANTZSCH	43
QUADRO 2: DIFERENÇA DE ENERGIA LIVRE NA OXIDAÇÃO DE DIFERENTES DI- HIDROPIRIDINAS COM DIFERENTES PADRÕES DE SUBSTITUIÇÃO.....	44

LISTA DE SIGLAS

DHP: Di-hidropiridina

NADH: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (forma reduzida)

NAD⁺: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (forma oxidada)

LCAO – MO: Linear Combination of Atomic Orbitals

HMO: Huckel Molecular Orbital

DBH: Diretriz Brasileira de Hipertensão

RMC: Reação Multicomponente

Pd/C: Paládio sobre Carbono

CCD: Cromatografia em Camada Delgada

RMN¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

THF: Tetrahidrofurano

TFA: Ácido trifluoroacético

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	20
2.	OBJETIVO.....	23
2.1	OBJETIVO GERAL.....	23
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3.	REVISÃO.....	25
3.1	DI-HIDROPIRIDINAS.....	25
3.1.1	PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DAS DI-HIDROPIRIDINAS.....	27
3.1.2	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS DI-HIDROPIRIDINAS.....	28
3.2	SISTEMA NADH/NAD ⁺	29
3.3	SÍNTESE DE 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS.....	31
3.4	AGENTES REDUTORES.....	34
3.4.1	HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA.....	34
3.4.2	DOADORES DE HIDRETO - GRUPO III.....	35
3.4.3	DOADORES DE HIDRETO - GRUPO IV.....	36
3.5	ORGANOCATÁLISE.....	37
3.6	REAÇÕES DE REDUÇÃO ENVOLVENDO DI-HIDROPIRIDINAS.....	38
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
4.1	MÉTODOS GERAIS.....	46
4.1.1	MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS.....	46
4.1.2	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹ H E ¹³ C.....	46
4.1.3	ESPECTROMETRIA DE MASSAS.....	47
4.1.4	ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	47
4.2	SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-1,4-DIFENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1a).....	47
4.3	SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-4-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1b).....	48
4.4	SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-1-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1c).....	49

4.5	SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA 3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1d).....	50
4.6	SÍNTESE DA N-BENZILIDENOANILINA (4).....	51
4.7	SÍNTESE DA P-NITRO BENZILIDENOANILINA (4a).....	52
4.8	SÍNTESE DA 4-NITRO-N-(FENILMETILENO)-BENZENAMINA (4b).....	52
4.9	SÍNTESE DA P-METIL BENZILIDENOANILINA (4c).....	53
4.10	SÍNTESE DA N-BENZILIDENO-P-TOLUIDINA (4d).....	54
4.11	SÍNTESE DA 4-FENILAMINO-3-PENTEN-2-ONA (2).....	55
4.12	SÍNTESE DA 3-BENZILIDENO-2,4-PENTANODIONA (3).....	55
4.13	SÍNTESE DA N-BENZIL-N-FENILAMINA (10).....	56
4.14	CONDIÇÕES DE REDUÇÃO DOS SUBSTRATOS IMINA NA PRESENÇA DAS 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS.....	57
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	59
5.1	SÍNTESE DAS DI-HIDROPIRIDINAS.....	59
5.2	SÍNTESE DOS SUBSTRATOS PARA AS REAÇÕES DE REDUÇÃO.....	60
5.2.1	SÍNTESE DOS SUBSTRATOS IMINA (4).....	60
5.2.2	SÍNTESE DA 4-FENILAMINO-3-PENTEN-2-ONA (2).....	63
5.2.3	SÍNTESE DA 3-BENZILIDENO-2,4-PENTANODIONA (3).....	65
5.2.4	SÍNTESE DA N-BENZIL-N-FENILAMINA (10).....	66
5.2	REDUÇÃO DOS SUBSTRATOS UTILIZANDO A 1,4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA.....	67
5.2.1	TENTATIVA DE REDUÇÃO DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS.....	67
5.2.2	TENTATIVAS DE REDUÇÃO DA 4-FENILAMINO-3-PENTEN-2-ONA (2).....	69
5.2.3	TENTATIVAS DE REDUÇÃO DA 3-BENZILIDENO-2,4-PENTANODIONA (3).....	71
5.2.4	REDUÇÃO DA N-BENZILIDENOANILINA (4).....	72
5.3	COMPARAÇÃO DO PODER REDUTOR DE DI-HIDROPIRIDINAS COM DIFERENTES PADRÕES DE SUBSTITUIÇÃO.....	81
5.4	INFLUÊNCIA DE SUBSTITUINTES DOADORES E RETIRADORES DE ELÉTRONS EM IMINAS NAS SUAS REDUÇÕES POR DI-HIDROPIRIDINAS.....	85
6.	CONCLUSÃO.....	88
7.	REFERÊNCIAS.....	89

1. INTRODUÇÃO

A síntese de novas moléculas é normalmente realizada a partir de compostos pré-existentes, conhecidos como materiais iniciais, os quais devem oferecer algumas características fundamentais para que seja possível alcançar o produto final de síntese. Dentre estas características, podem ser incluídas o número de carbonos e a reatividade adequada, além de grupos funcionais importantes e estruturas semelhantes ao produto final. Neste sentido, são feitas modificações nas moléculas iniciais, que podem ser inserção, remoção ou interconversão de grupos funcionais (BRUICE, 1998). Existem diversas reações capazes de modificar as funções orgânicas e entre elas estão as reações de redução.

Diferentes agentes redutores podem ser empregados para a redução de ligações duplas, sejam elas entre carbonos ou com a participação de outros átomos, como nas carbonilas e azidas. A catálise através de metais é o procedimento mais importante atualmente para redução de compostos, no entanto, geram resíduos que são de difícil descarte, gerando contaminação do ambiente. Em segundo lugar, os hidretos metálicos são outra classe importante, mas carecem de seletividade. São agentes redutores comuns o hidrogênio molecular (na forma de gás), hidretos de boro e alumínio e metais doadores de elétrons (como o rutênio, paládio, irídio, níquel, cobre, cromo) (CAREY; SUNDBERG, 2002).

A organocatálise despertou interesse no meio acadêmico no fim dos anos 90 e caracteriza-se pelo uso de moléculas orgânicas na catálise química, sendo uma metodologia interessante para a síntese de fármacos, pois pode promover a síntese enantiosseletiva e livre de metais (SENA, 2012; ROSSI *et al.*, 2014). O interesse pelos organocatalisadores surgiu devido a facilidade de manuseio desses compostos, a baixa toxicidade e preços reduzidos em relação aos metais (MACMILLAN, 2008). Isso vem de encontro com o desenvolvimento de metodologias sintéticas ambientalmente corretas ("Green Chemistry") que visam a redução do uso de solventes e a utilização de reagentes e catalisadores menos danosos (Innovative Medicines Initiative, 2010).

A descoberta, em 1930, da capacidade doadora de hidrogênio da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NADH) e a elucidação da sua estrutura, em 1950, fomentaram o estudo das di-hidropiridinas, e em especial aquelas conhecidas como di-hidropiridinas de Hantzsch (também conhecidas como ésteres de Hantzsch). Tais moléculas podem ser compreendidas como organocatalisadores, sendo descrita na literatura a capacidade redutiva dessas di-hidropiridinas. A capacidade de receber e doar elétrons, inerente à molécula de NADH, é devida a presença de um anel di-hidropiridínico na sua estrutura. Dessa forma, a tentativa de sintetizar moléculas que mimetizem essa capacidade tem sido alvo de estudos, além de representar uma opção segura e ambientalmente viável para a redução de certos grupos funcionais (EISNER; KUTHAN, 1972; LIU *et al.*, 2009; MARCELLI, 2011).

Existem, na literatura atual, uma diversidade de reações catalisadas pelas di-hidropiridinas, frente a diferentes grupos funcionais, entre os quais se destacam os aldeídos e cetonas α,β -insaturados, iminas, azidas e, mais raramente, carbonilas e alquenos (ITOH *et al.*, 2002; LIU *et al.*, 2008, 2009; CHE; LAM, 2010). Buscas em bases de dados até o presente momento revelaram que as reações até então realizadas foram na presença de di-hidropiridinas não substituídas ou substituídas no carbono 3.

Estudos prévios desenvolvidos por Guanaes e colaboradores (2015) mostraram que di-hidropiridinas substituídas podem ser oxidadas com bons rendimentos na presença de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis, liberando um hidreto (H^-) para o meio reacional. Somado a esse fato temos a escassez de estudos que utilizem di-hidropiridinas substituídas em reações de redução e que mostrem as diferenças entre essas moléculas com diferentes padrões de substituição.

Tendo em vista a importância da obtenção de organocatalisadores, menos tóxicos e mais ecologicamente corretos, e da reconhecida reatividade de determinadas di-hidropiridinas em reações de redução, o presente trabalho teve como objetivo o estudo da influência da presença de substituintes nas posições 1 e 4 do anel di-hidropiridínico quanto a capacidade redutora das di-hidropiridinas correspondentes. Esta avaliação foi conduzida frente a diferentes grupos funcionais, entre eles iminas, enaminas, enonas e carbonilas. Também foi realizada a avaliação de como

substituintes elétron-doadores e elétron-retiradores, presentes nas iminas, afetam a redução da insaturação $C=N$ para formação das aminas correspondentes.

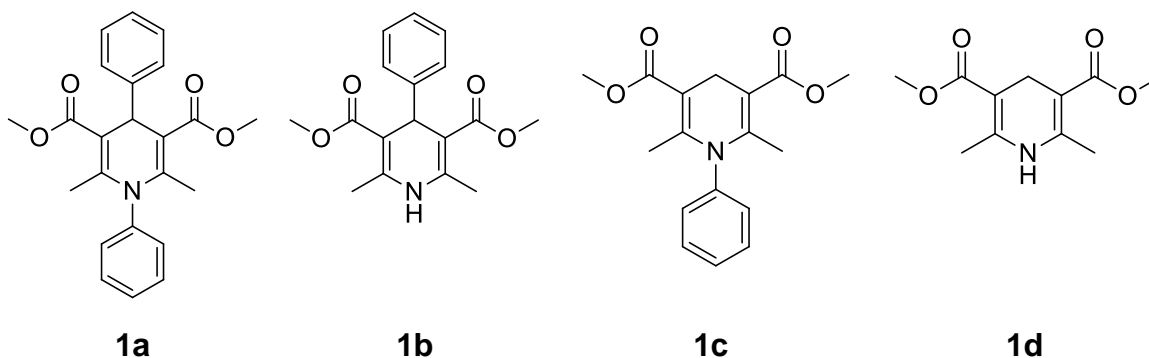
2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

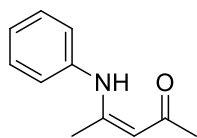
- Avaliar a capacidade redutora de di-hidropiridinas apresentando diferentes padrões de substituição em relação às posições 1 e 4 do anel di-hidropiridínico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

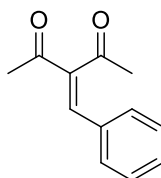
- Sintetizar quatro di-hidropiridinas com diferentes padrões de substituição em relação às posições 1 e 4 do anel di-hidropiridínico.



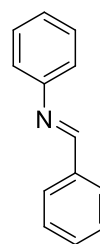
- Sintetizar os substratos enamina (4-fenilamino-3-penten-2-ona; **2**), enona (3-benzilideno-2,4-pentanodiona; **3**), e imina (*N*-benzilidenoanilina; **4**).



Enamina

2

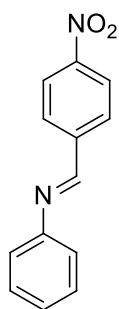
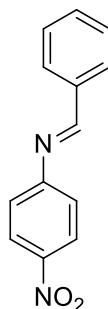
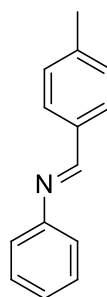
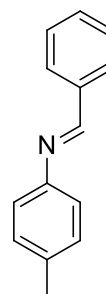
Enona

3

Imina

4

- Sintetizar quatro iminas substituídas, duas substituídas com grupo NO_2 (eléttron-retirador) e duas com grupo CH_3 (eléttron-doador).

**4a****4b****4c****4d**

- Submeter os substratos enona (**3**), enamina (**2**) e imina (**4**) e carbonila (benzaldeído) à condições reacionais de redução com as DHPs 1a – 1d.
- Utilizar a di-hidropiridina de melhor capacidade redutiva para reagir com as iminas substituídas **4a**, **4b**, **4c** e **4d** para verificar a influência de substituintes eléttron-retiradores e eléttron-doadores.

3. REVISÃO

3.1 DI-HIDROPIRIDINAS

As di-hidropiridinas (DHP) foram primeiramente sintetizadas em 1882 e ganharam notoriedade devido a sua estrutura similar com a Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NADH), molécula endógena responsável pelo transporte de elétrons pelos sistemas biológicos (EISNER; KUTHAN, 1972; SILVA *et al.*, 2013). As DHP são usadas como moléculas modelo para tentar descrever o mecanismo envolvido nas reações com NADH/NAD⁺, a fim de compreender a capacidade redutiva dessa coenzima em organismos vivos (STOUT; MEYERS, 1982; YANG; LU, 2014). A estrutura básica das DHPs consiste num anel de seis membros contendo duas insaturações e um átomo de nitrogênio na posição 1 (Figura 1) (SWARNALATHA; PRASANTHI, 2011).

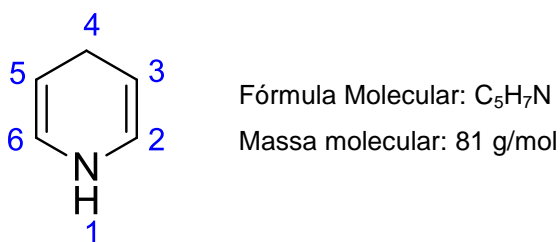


FIGURA 1: Anel característico das 1,4-di-hidropiridinas (posições numeradas).

A primeira di-hidropiridina sintetizada, chamada de éster de Hantzsch, foi obtida a partir da condensação do acetoacetato de etila, acetaldeído e amônia e o isômero obtido foi a 1,4-di-hidropiridina (Figura 2).

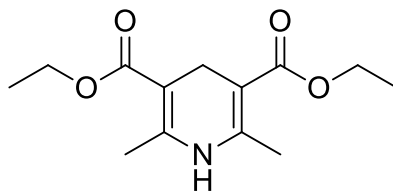


FIGURA 2: Di-hidropiridina de Hantzsch (EISNER; KUTHAN, 1972 adaptado)

A geometria molecular do anel é planar, demonstrada por cristalografia de raios X (EISNER; KUTHAN, 1972), porém, estudos computacionais demonstraram que a geometria pode variar dependendo do isômero. A 1,4-di-hidropiridina apresenta conformação do tipo bote levemente assimétrico (WETMORE *et al.*, 1984)

Eisner e Kuthan (1972) afirmaram que existem cinco estruturas isoméricas de di-hidropiridinas (Figura 3), mas apenas os isômeros **5** (1,2-di-hidropiridina) e **6** (1,4-di-hidropiridina) são tidos como mais comuns.

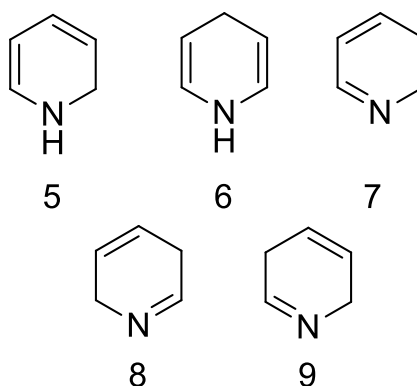


FIGURA 3: Representação dos isômeros das di-hidropiridinas (EISNER & KUTHAN, 1972 adaptado).

A razão provável para isso é devido ao número maior de carbonos sp^2 na estrutura **5** e **6** (4 carbonos do tipo sp^2 enquanto as demais estruturas apresentam 3 carbonos sp^2) e também no envolvimento do par de elétrons não ligante do nitrogênio no sistema π da estrutura (EISNER; KUTHAN, 1972).

O estudo de LCAO-MO (*Linear Combination of Atomic Orbitals*) mostrou que as duplas ligações são localizadas e a presença de grupos retiradores nas posições 3 e 5

deslocalizam o par eletrônico do nitrogênio, diminuindo assim a basicidade do composto. Já cálculos de HMO (*Huckel Molecular Orbital*) mostraram que as di-hidropiridinas não substituídas tendem a ser bons doadores de elétrons (EISNER; KUTHAN, 1972).

Em 1955 foi demonstrada pela primeira vez que a di-hidropiridina de Hantzsch é capaz de transferir diretamente um hidreto a compostos carbonílicos (RUEPING *et al.*, 2010).

3.1.1 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DAS DI-HIDROPIRIDINAS

As di-hidropiridinas representam uma importante classe de bloqueadores de canais de cálcio, muito úteis no tratamento de doenças cardiovasculares e estão disponíveis para comercialização no Brasil. As di-hidropiridinas preconizadas pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (DBH VI) são as seguintes: anlodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nisoldipino e nitrendipino (DBH, 2010). Como agentes hipotensores, as DHP atuam nos canais de cálcio tipo L, conhecidos também como canais dependentes de voltagem (EDRAKI *et al.*, 2009).

A nifedipina (Figura 4) foi o primeiro fármaco introduzido na terapêutica para tratamento de doença coronariana, em 1975, na Alemanha. Os efeitos farmacológicos preponderantes são vasodilatação periférica, coronariana e cerebral (EDRAKI *et al.*, 2009).

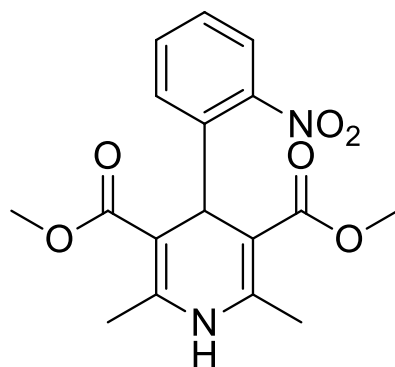


FIGURA 4: Estrutura da Nifedipina (EDRAKI, 2009)

As di-hidropiridinas também mostraram atividade contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. Shafii e colaboradores (2008) demonstraram que a substituição da porção éster carboxilato por uma arila carboxamina diminui os efeitos cardiovasculares e aumentam a atividade antituberculose. Em outro estudo foi combinada a atividade antituberculose dos derivados das di-hidropiridinas com a atividade antimicrobiana dos derivados imidazólicos, demonstrando bons resultados (DESAI *et al.*, 2015). A inserção de grupos que aumentem o caráter lipofílico da molécula foi importante para a atividade antituberculose e antimicrobiana, esta última frente a micro-organismos multirresistentes e em combinação com antibióticos (SEPEHRI *et al.*, 2015).

A atividade anticancerígena também foi demonstrada com as di-hidropiridinas frente a tumores multirresistentes. A capacidade de inibir esses tumores é devido a afinidade da di-hidropiridina pela proteína P (também conhecida como MDR1), que pertence à família de transportadores ABC, responsáveis pelo efluxo de substâncias em tumores multirresistentes (SEPEHRI *et al.*, 2015). As di-hidropiridinas também mostraram atividade inibitória frente ao agente etiológico da Leishmaniose visceral, a *Leishmania donovani*. Palit e colaboradores, em 2008, demonstraram que o anlodipino e o lacidipino, dois bloqueadores de canais de cálcio, foram capazes de inibir o crescimento das cepas de *Leishmania*. Os pesquisadores afirmaram que o efeito está relacionado com a diminuição do consumo de oxigênio pelo parasita e ativação de proteases tipo caspase-3 (PALIT; ALI, 2008)

3.1.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS DI-HIDROPIRIDINAS

As di-hidropiridinas absorvem luz na faixa do ultravioleta entre 200-240 nm e entre 300-400 nm. Uma terceira faixa de absorção é observada entre 250-300 nm nos sistemas 1,2 e 1,6-di-hidropiridínicos, portanto, é possível utilizar essa terceira faixa de absorção para diferenciá-los das 1,4-di-hidropiridinas. A presença de substituintes

modifica o espectro de absorção (EISNER; KUTHAN, 1972). Substituintes retiradores de elétrons na posição 1 e grupos alquilas em outras posições acarretam efeito hipsocrômico.

As 1,4-di-hidropiridinas também apresentam propriedades de fluorescência (EISNER; KUTHAN, 1972). Quando não substituídas, exibem fluorescência azul forte, entretanto, quando metiladas nas posições 2 e 6, a fluorescência cessa (SUEKI *et al.*, 2014). O mesmo estudo relata que 1,4-DHP *N*-aril-substituídas ligadas a grupos doadores de elétrons exibiram fluorescência azul. Já 1,4-di-hidropirinas com grupos retiradores de elétrons apresentaram baixa fluorescência. A presença de um grupo bezoíla nas posições 3 e 5 promoveram um efeito batocrômico, portanto, 1,4-di-hidropiridinas com sistemas π conjugados apresentam fluorescência aumentada. (SUEKI *et al.*, 2014).

A solubilidade da di-hidropiridina de Hantzsch (Figura 2) nos solventes orgânicos mais comuns, como acetonitrila, etanol, benzeno, diclorometano, é pobre. Quando se faz necessário o uso desses solventes orgânicos, são preparadas soluções diluídas desse componente para garantir solubilização (solubilidade menor que 0,1 mmol/mL). Em metanol, a solubilidade da di-hidropiridina de Hantzsch é de 6 mg/mL, a 25°C (YANG; LU, 2014).

3.2 SISTEMA NADH/NAD⁺

A Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD) é um cofator importante nas reações metabólicas endógenas. A estrutura dessa coenzima tem se tornado um protótipo para estruturas com função redutiva. A região responsável pela atividade redutora é o anel di-hidropiridínico e, por esse motivo, os ésteres de Hantzsch são moléculas modelo para o estudo e síntese de miméticos do NAD em sua forma reduzida, o NADH (YANG; LU, 2014). A Figura 5 apresenta a estrutura molecular dessa coenzima nas suas formas reduzida e oxidada (NAD⁺).

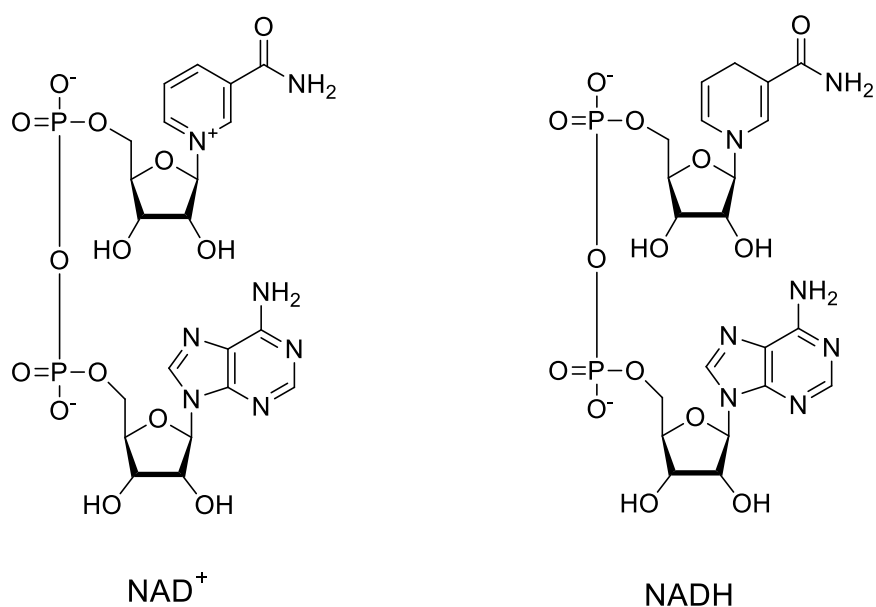


FIGURA 5: Estrutura molecular da coenzima NAD^+ (forma oxidada) e NADH (forma reduzida) (YANG; LU, 2014).

O par NADH/NAD^+ atua em uma diversidade de reações de redução, como por exemplo, a aminação redutiva da 2-cetoglutarato em glutamato (modelo proposto por Steelman em 1993) (Figura 6) (RUEPING *et al.*, 2010). Para que a transferência do hidreto aconteça é necessária a ativação do α -iminoglutarato através da protonação promovida pelo aspartato. Isso permite a transferência do hidreto e a formação do aminoácido glutamato (RUEPING *et al.*, 2010).

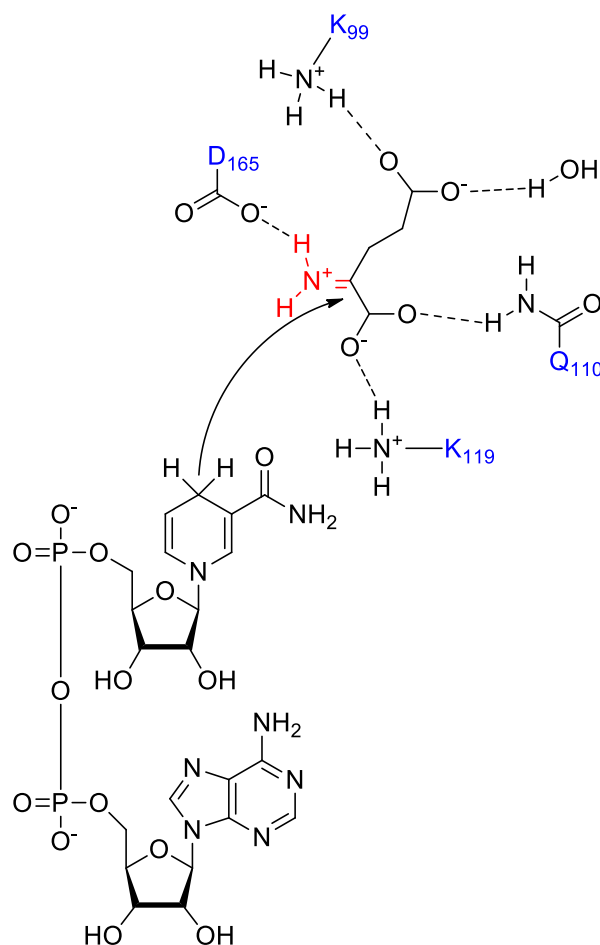


FIGURA 6: Transferência de hidreto do NADH para o 2-cetoglutarato, para formação do glutamato (RUEPING *et al.*, 2010).

3.3 SÍNTESE DE 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS

O método clássico para obtenção de 1,4-di-hidropiridinas é a reação de Hantzsch. A reação acontece a partir de dois equivalentes de um derivado β -cetoéster, um aldeído e amônia (Figura 7) (ALLAIS *et al.*, 2014). A reação é chamada de multicomponente (RMC), já que todos os reagentes são adicionados ao mesmo tempo no meio reacional, sem etapas subsequentes, em um único recipiente (*one pot*). A

reação gera um anel heterocíclico simétrico obtido pela ciclodesidratação entre os intermediários enamina e enona (ALLAIS *et al.*, 2014). A reação clássica de Hantzsch possui algumas desvantagens como o baixo rendimento e a formação de subprodutos. Assim, modificações no sistema reacional inicial foram realizadas com a finalidade de melhorar o rendimento da síntese (DUCATTI, 2009).

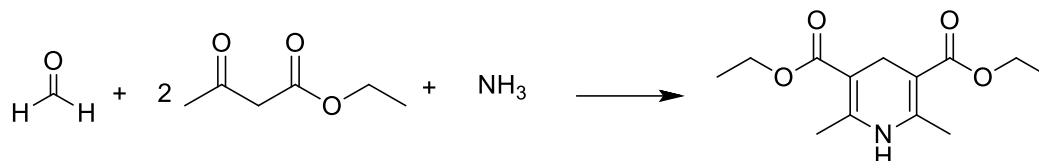


FIGURA 7: Esquema para a síntese de di-hidropiridinas pela reação de Hantzsch (MARCELLI, 2011).

Como a síntese clássica das di-hidropiridinas envolve a produção de diversos subprodutos, alternativamente opta-se pela reação via componentes pré-formados. Os intermediários enona e enamina são sintetizados de forma independente e depois misturados sob condições reacionais adequadas. Esse método é importante para formação de di-hidropiridinas substituídas nas posições 1 e 4 (GUANAES, 2015).

O mecanismo aceito atualmente para a formação dos intermediários baseia-se na condensação de Knoevenagel, no qual o hidrogênio ácido do carbono β do β -cetoéster é retirado por uma base, formando um enolato. Esse carbono é capaz de atacar o carbono carbonílico do aldeído, gerando a enona correspondente, com a eliminação de água (Figura 8). Em paralelo, o β -cetoéster sofre um ataque nucleofílico do nitrogênio da anilina, formando a enamina correspondente, também com eliminação de água (Figura 9). A última etapa consiste no ataque da enamina na enona, por uma adição do tipo Michael, formando, após rearranjo, um intermediário hidroxitetra-hidropiridina que, após a eliminação de água, forma a 1,4-di-hidropiridina correspondente (Figura 10) (DUCATTI, 2009; GUANAES, 2015).

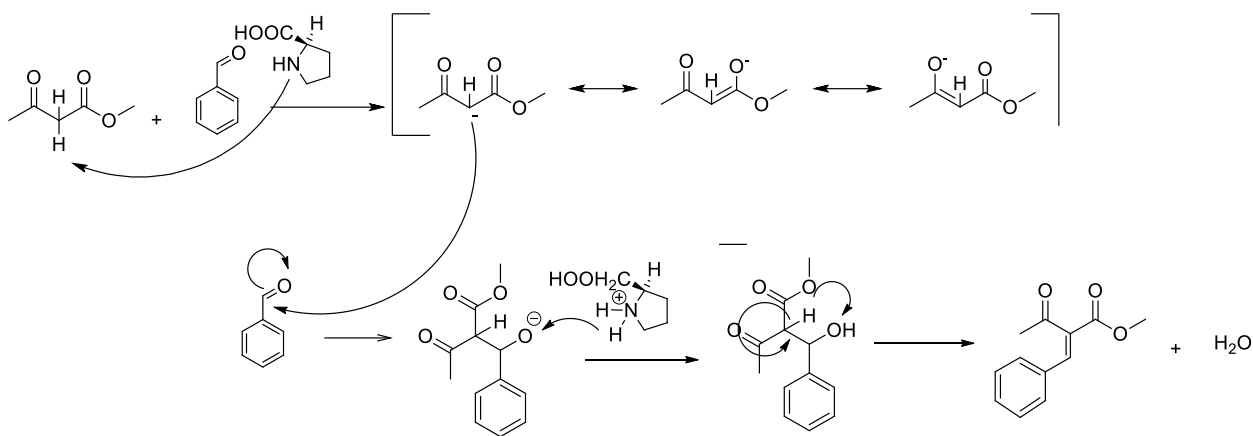


FIGURA 8: Mecanismo de formação do intermediário enona da 4-difenil-di-hidropiridina (GUANAES, 2015 adaptado).

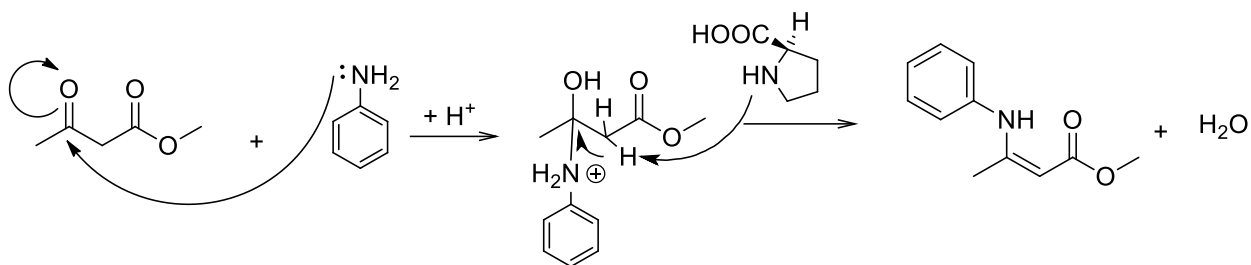


FIGURA 9: Mecanismo de formação do intermediário enamina da 4-difenil-di-hidropiridina (GUANAES, 2015 adaptado).

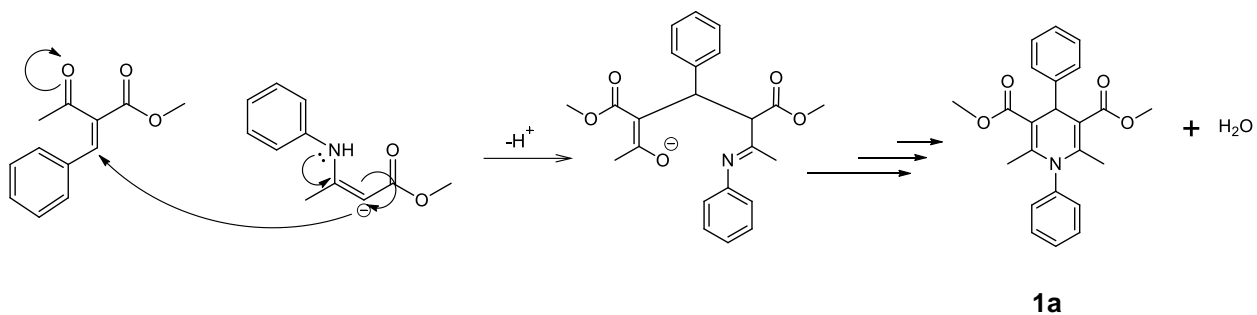


FIGURA 10: Formação da 4-difenil-di-hidropiridina (**1a**) a partir dos intermediários enona e enamina (GUANAES, 2015 adaptado).

3.4 AGENTES REDUTORES

Em química orgânica, a mudança do estado de oxidação não pode ser examinada simplesmente como a transferência de elétrons de um átomo a outro, como na química inorgânica. Primeiramente, é necessário analisar o estado de oxidação dos diferentes tipos de carbono presentes na molécula, e estes estados de oxidação dependem de quais átomos estão ligados a estes átomos de carbono (SMITH; MARCH, 2001).

Reações de redução em síntese orgânica podem ser compreendidas como a inserção de hidrogênio e/ou elétrons a uma instauração. Dessa maneira, esse tipo de reação é empregado em compostos que contenham grupos com ligações duplas ou triplas. Reações de redução podem ser classificadas em seis tipos: adição em carbono carbonílico; adição em duplas ligações ligadas a heteroátomos; retirada de heteroátomo do sistema; reduções com clivagem; acoplamento redutivo; reação em substrato orgânico que pode sofrer oxidação e redução (SMITH; MARCH, 2001). A formação de novas ligações carbono-carbono também podem envolver reações de redução. Em outras palavras, a redução de compostos orgânicos pode ser entendida como o aumento no conteúdo de hidrogênio ou diminuição no conteúdo de oxigênio (SOLOMONS; FRYHLE, 2001; CAREY; SUNDBERG, 2002). Neste trabalho serão consideradas apenas redução de ligações duplas e grupos funcionais insaturados.

A forma mais comum de reduzir compostos é através do uso de agentes doadores de hidrogênio/hidreto ou metais doadores de elétrons.

3.4.1 HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA

A hidrogenação catalítica é o método mais utilizado para a redução de alquenos e acontece na presença de metais, como rutênio, paládio, ródio e níquel e gás hidrogênio. A catálise heterogênea é interessante por proporcionar fácil separação do

catalisador a partir do meio reacional, já que o metal está adsorvido em algum suporte insolúvel, como carbono e alumina. Na catálise homogênea, o metal é solúvel no meio reacional, mas em alguns casos é mais seletiva e não produz produtos de isomerização (SMITH; MARCH, 2001; CAREY; SUNDBERG, 2002).

O mecanismo de redução envolve a interação dos orbitais do metal com a dupla ligação, formando um sistema π . Nesse complexo, os orbitais doadores de elétrons do metal interagem com orbitais π^* do alqueno. Um hidrogênio é então transferido para o alqueno e, na etapa seguinte, este é liberado da superfície metálica (Figura 11) (CAREY; SUNDBERG, 2002). Geralmente os hidrogênios são inseridos com orientação *syn*, preferencialmente pelo lado menos impedido da molécula (CAREY; SUNDBERG, 2002).

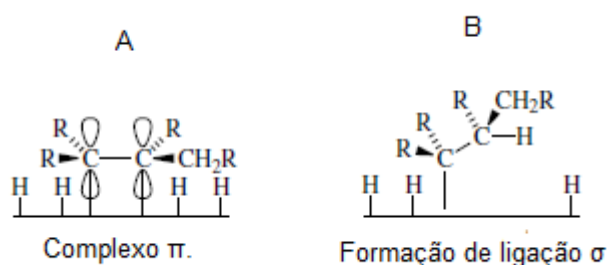


FIGURA 11: Ilustração do mecanismo de hidrogenação catalítica (CAREY; SUNDBERG, 2002).

Em geral a presença de grupos susceptíveis na molécula, como OH, COOH, NH_2 , CHO, COR, COOR, CN, entre outros, são preservados em reações conduzidas por hidrogenação catalítica, portanto, essa metodologia é seletiva para redução de ligações duplas e triplas (SMITH; MARCH, 2001).

3.4.2 DOADORES DE HIDRETO - GRUPO III

Esse grupo é representado pelos agentes redutores hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4), boro-hidreto de sódio (NaBH_4), cianoboro-hidreto de sódio (NaBH_3CN), entre outros. Tais reagentes são capazes de reduzir carbonilas, mas incapazes de reduzir

duplas ligações C=C. O boro-hidreto de sódio é um agente mais brando e capaz de reduzir carbonilas aldeídicas e cetônicas. Já o hidreto de lítio e alumínio é capaz de reduzir também ésteres, amidas, nitrilas e ácidos. (CAREY; SUNDBERG, 2002).

O mecanismo de redução envolvido é a transferência do hidreto para a carbonila através da ativação desta por um ácido de Lewis, que pode ser o boro ou alumínio presente no reagente (CAREY; SUNDBERG, 2002).

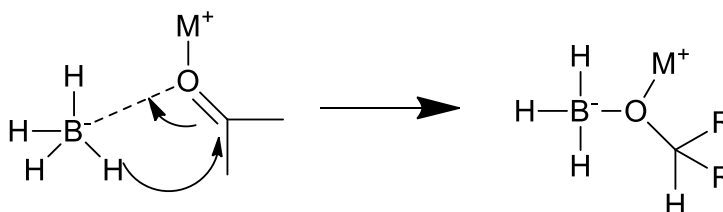


FIGURA 12: Ilustração da transferência de hidreto por agente redutor do grupo III (CAREY; SUNDBERG, 2002)

Estes agentes redutores possuem baixa estereosseletividade e regioosseletividade, enquanto os mais brandos apresentam certa quimiosseletividade. Para contornar esse obstáculo, pode-se substituir alguns hidrogênios por grupos volumosos, para direcionar a posição da transferência do hidreto (CAREY; SUNDBERG, 2002).

3.4.3 DOADORES DE HIDRETO - GRUPO IV

Sob certas condições reacionais, hidrogênios ligados a átomos de silício e carbono podem ser doados na forma de hidretos a grupos insaturados. Compostos organossilício necessitam da formação de um carbocátion ou oxônio que sejam capazes de extrair um hidreto de sua estrutura (CAREY; SUNDBERG, 2002).

A transferência pode ser proveniente de uma ligação C-H. Para o favorecimento dessa reação, é necessário que o carbono tenha alta densidade eletrônica. A reação de Meerwein-Ponndorf-Verley é um exemplo dessa modalidade de redução em que há

transferência de um hidreto proveniente do alcóxido de alumínio para uma carbonila cetônica (Figura 13) (CAREY; SUNDBERG, 2002).

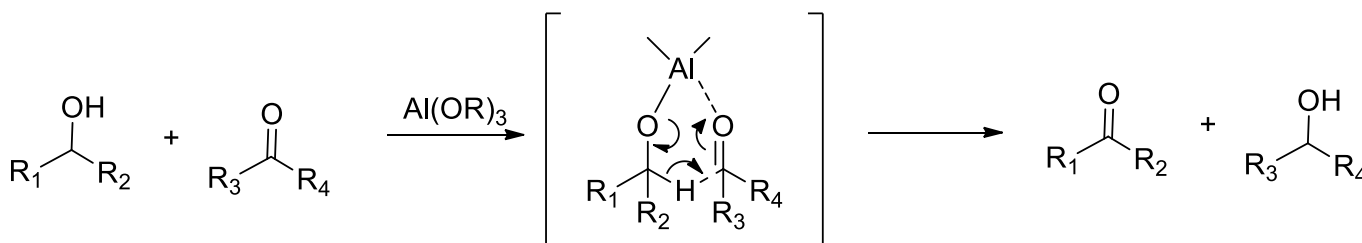


FIGURA 13: Transferência de um hidreto ligado a carbono com auxílio do alcóxido de alumínio (CAREY; SUNDBERG, 2002)

3.5 ORGANOCATÁLISE

Organocatálise compreende o uso de pequenas moléculas orgânicas nas transformações químicas. O uso de moléculas orgânicas como catalisadores foi pouco explorado por químicos orgânicos e sua relevância começou a ser avaliada nos anos 90 (MACMILLAN, 2008). O advento dessa nova área pode ser devido a diversas razões. Primeiramente o custo, visto que catalisadores metálicos são, por vezes, mais caros; condições experimentais mais simples, já que em geral tais moléculas apresentam menor toxicidade quando comparadas aos metais, além de não serem tão sensíveis a condições ambientais (luz, calor, umidade, por exemplo); podem ser obtidos de fontes naturais (como exemplo os aminoácidos e carboidratos); e é uma estratégia ambientalmente benigna, indo ao encontro dos princípios da “Green Chemistry”, (PELLISSIER, 2007; MACMILLAN, 2008). “Green Chemistry” pode ser definida como planejamento, desenvolvimento e produção de produtos químicos que diminuem ou eliminam o uso ou geração de substâncias nocivas (LENARDÃO et al., 2003).

O uso de organocatalisadores mostra-se interessante em áreas que não toleram resquícios de metais no produto final, como a indústria farmacêutica, além de

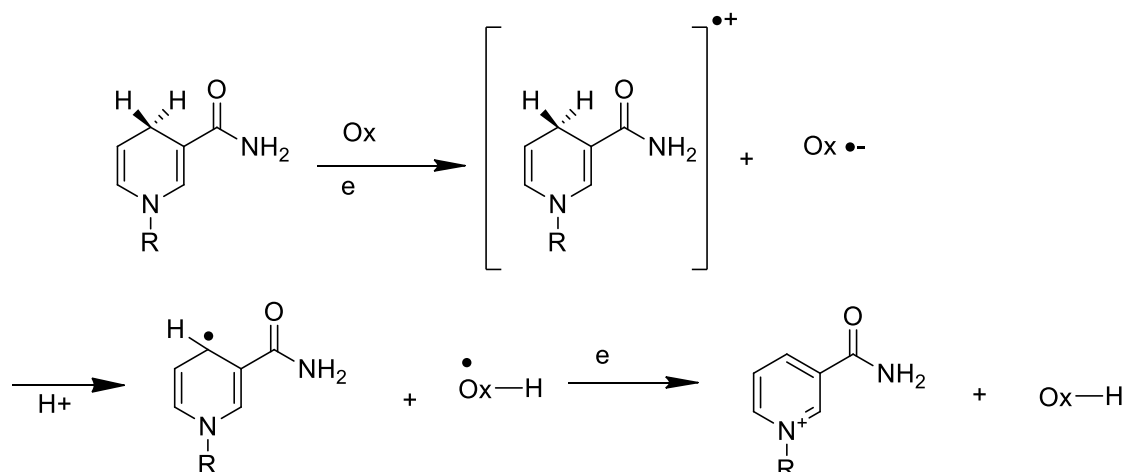
possibilitar a síntese assimétrica de compostos, já que o desenvolvimento de estratégias que produzam um único enantiômero é um desafio (ROSSI *et al.*, 2014). Os organocatalisadores mais comuns são aminoácidos (exemplo, a L-prolina), pequenos peptídeos, açúcares e alcaloides (exemplo, a quinina) (PELLISSIER, 2007).

Foram descritas diversas reações na presença de organocatalisadores, como adições nucleofílicas a ligações C=C, C=N, N=N e C=O, substituição nucleofílica em carbonos alifáticos, cicloadições, oxidações e reduções (PELLISSIER, 2007).

3.6 REAÇÕES DE REDUÇÃO ENVOLVENDO DI-HIDROPIRIDINAS

A elucidação da estrutura da coenzima NADH e sua capacidade de redução e oxidação alavancou o desenvolvimento de estudos sobre a capacidade redutora de moléculas análogas desta coenzima. Postovskii, em uma revisão publicada em 1985, mostrou que havia divergências no entendimento do mecanismo de transferência de hidreto das di-hidropiridinas, variando entre transferência de hidrogênio em uma etapa (*one step*), com a transferência de um elétron, seguido do átomo de hidrogênio; ou transferência em duas etapas (*multi step*) com a transferência de um elétron seguido de um próton e depois de outro elétron. Contudo, entende-se que os dois mecanismos podem acontecer (Figura 14). Na presença de oxidantes fortes, as di-hidropiridinas parecem executar o mecanismo *multi step* (elétron-próton-elétron), enquanto que na presença de aceptores de elétrons, como aldeídos e cetonas, a transferência acontece na forma *one step* (GARDEN *et al.*, 2003).

Transferência do tipo Multi-step



Transferência do tipo One-step

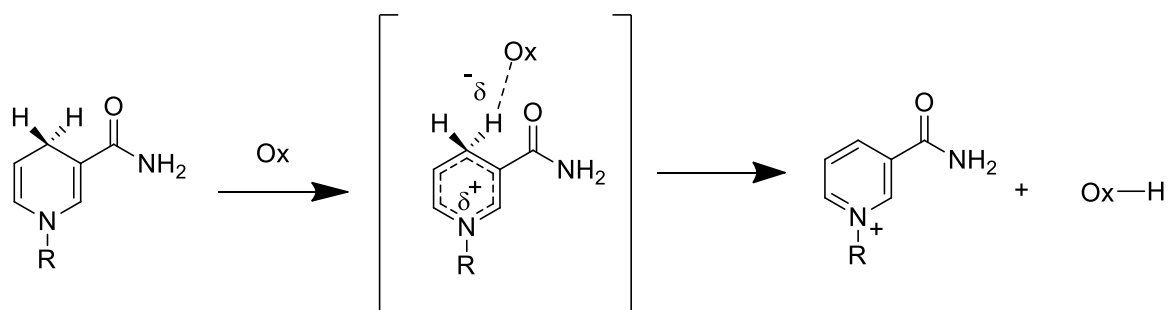


FIGURA 14: Ilustração dos mecanismos de transferência de hidreto one-step e multi-step (CONNON, 2007).

Existem diversos mecanismos propostos para a redução de duplas ligações com o uso dos ésteres de Hantzsch. Todos os mecanismos são dependentes de agentes aceptores de elétrons ou prótons, de maneira a aumentar a eletrofilicidade do substrato e, conseqüentemente, o ataque do hidreto. São eles: catálise através de um intermediário imínio, catálise utilizando ácido de Bronsted, catálise pela formação de pontes de hidrogênio (Figura 15) e, recentemente, o uso de ácidos de Lewis (ITOH *et al.*, 2004; MARCELLI, 2011).

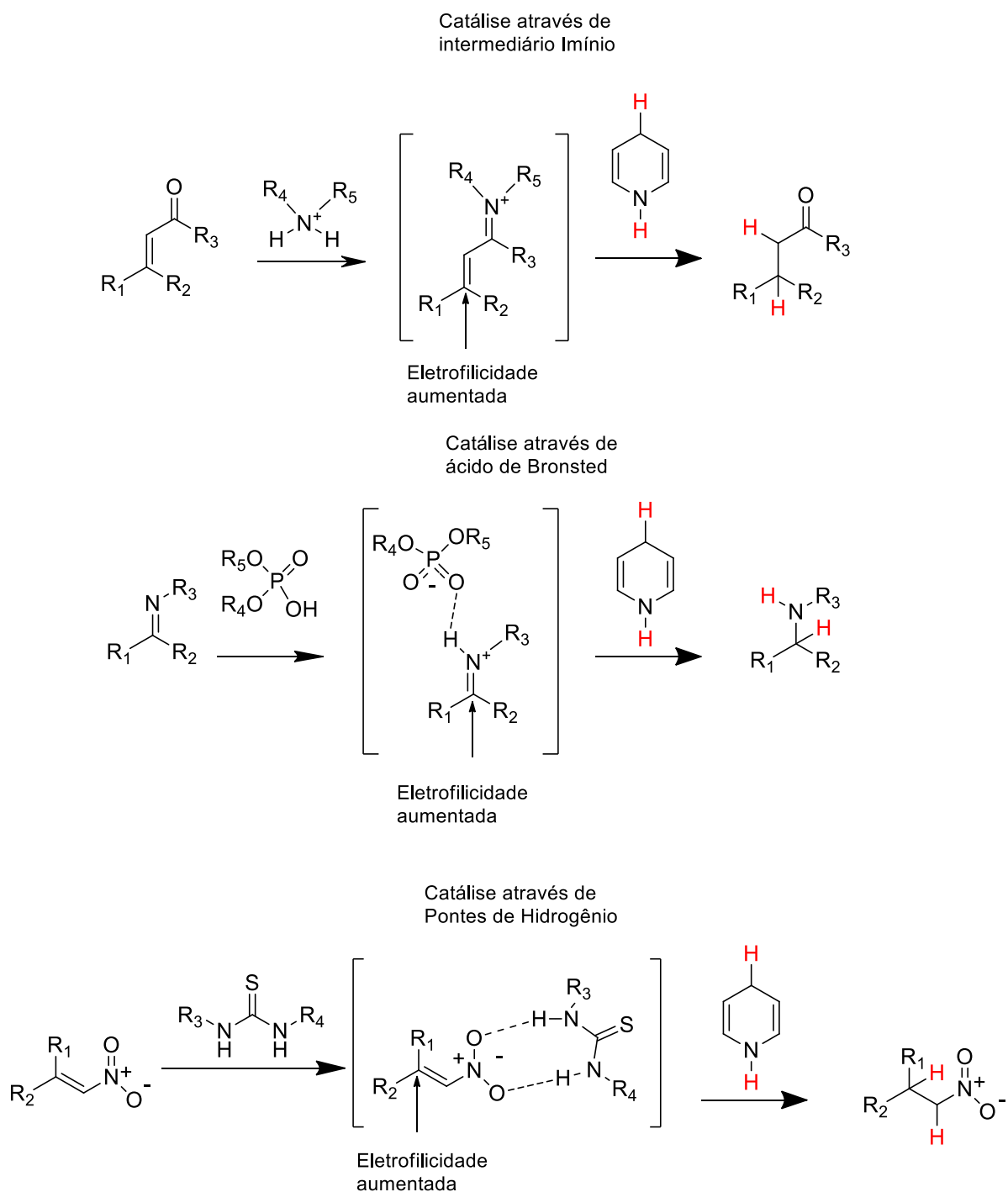


FIGURA 15: Mecanismos propostos para redução utilizando ésteres de Hantzsch adaptado de MARCELLI, 2011).

Mauzerall e Westheimer, em 1955, demonstraram pela primeira vez que análogos do NADH poderiam promover transferência direta de hidreto, que seria proveniente do carbono 4 da di-hidropiridina (MAUZERALL; WESTHEIMER, 1955).

A transferência de hidreto, e consequente oxidação da di-hidropiridina ao anel piridínico, foi testada frente a uma diversidade de substratos. Steevens e Pandit, em 1983, reportaram pela primeira vez a redução de iminas em condições reacionais brandas na presença do éster de Hantzsch e magnésio atuando como um ácido de Lewis. A escolha do magnésio foi baseada no fato desse metal alcalino-terroso estar presente nos processos biológicos e de complexar com uma variedade de compostos orgânicos em diversas condições reacionais (STEEVENS; PANDIT, 1983).

Em 1996, Li e Tanner procederam a síntese de di-hidropiridinas assimétricas pela conversão de um dos grupos éster por um grupamento amida e testaram a enantiosseletividade das reduções do substrato metilformato de benzila promovidas pelos enantiômeros *R* e *S*. Segundo o estudo, as di-hidropiridinas com configuração *S*-(-) e *R*-(+) reduziram o metilformato de benzila em mandelato de metila, majoritariamente nas configurações *S*-(+). A formação do isômero *S* aconteceria devido a conformação do intermediário energeticamente favorável durante a complexação das carbonilas do substrato com o magnésio do meio reacional. Os autores afirmaram que a transferência do hidrogênio aconteceria na posição 4 das DHP quirais, assim como primeiramente discutido por Mauzerall e colaboradores (MAUZERALL; WESTHEIMER, 1955; LI; TANNER, 1996).

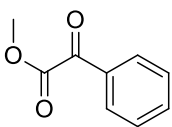
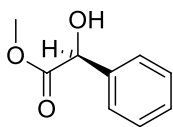
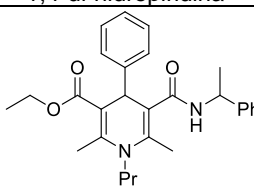
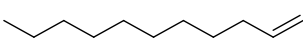
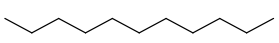
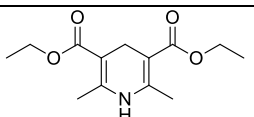
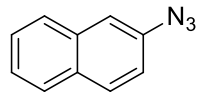
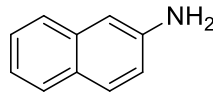
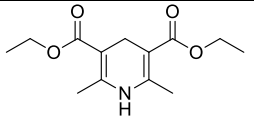
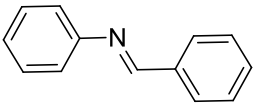
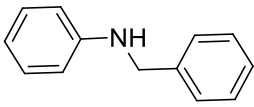
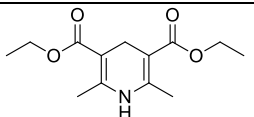
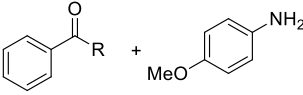
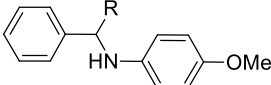
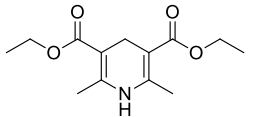
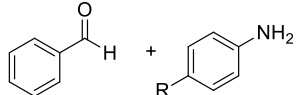
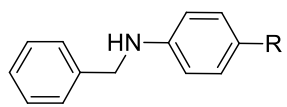
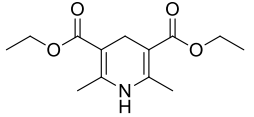
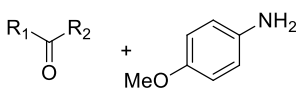
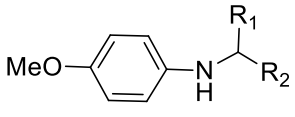
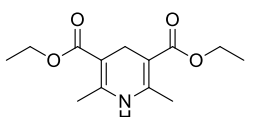
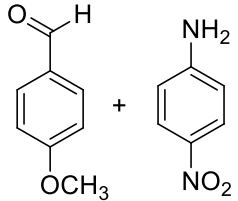
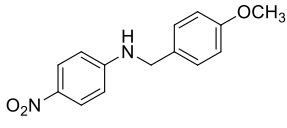
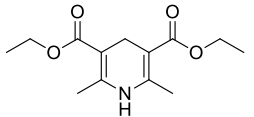
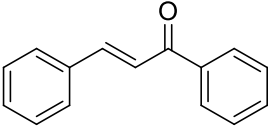
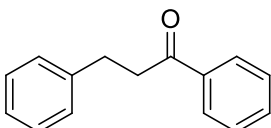
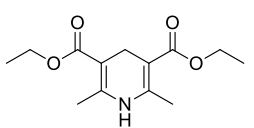
A capacidade redutiva das DHP foi testada na presença de Pd/C (paládio sobre carbono). Liu e colaboradores, em 2009, descreveram a redução de olefinas não ativadas e também de cetonas α,β -insaturadas com bons rendimentos. Não houve produção de álcoois durante as reações, mostrando que o sistema foi seletivo para redução de duplas ligações carbono-carbono (LIU *et al.*, 2009). Em comparação com outros ácidos de Lewis (BF₃ET₂O, AlCl₃, PTSA), o sistema Pd/C foi superior como catalisador na transferência de hidrogênio em azidas aromáticas sob atmosfera de argônio (LIU *et al.*, 2008).

A redução de aldeídos α,β -insaturados foi demonstrada na presença de di-hidropiridina de Hantzsch e quantidades catalíticas de sal de amônio em temperatura

ambiente. A utilização de um sal de amônio cíclico promoveu a redução de forma assimétrica (CONNON, 2007). A redução de aldeídos α,β -insaturados na presença da di-hidropiridina de Hantzsch acontece devido a ativação do aldeído através da condensação de uma amina secundária cíclica, gerando o intermediário imínio, e essa condensação é reversível na presença de água (JEN *et al.*, 2000; CONNON, 2007). O tetracloreto de titânio (TiCl_4) em conjunto com a di-hidropiridina, também foi capaz de promover a redução de cetonas α,β -insaturadas em condições brandas (CHE; LAM, 2010).

Aminações redutivas são reações muito estudadas na presença de DHP. Itoh e colaboradores, em 2002, foram os primeiros a descrever aminações redutivas com di-hidropiridinas de Hantzsch na presença de ácidos de Lewis. É sabido que di-hidropiridinas de Hantzsch são capazes de reduzir iminas na presença de ácidos de Lewis (STEEVENS; PANDIT, 1983), portanto, a aminação redutiva direta poderia ser alcançada utilizando-se a di-hidropiridina. A aminação tanto de aldeídos e cetonas foi realizada com bons rendimentos, ambos com triflato de escândio, mas em diferentes solventes e tempos de reação. Cetonas parecem reagir mais lentamente em relação aos aldeídos, devido ao maior impedimento estérico da molécula. Assim, é possível obter aminação redutiva seletiva para aldeídos com condições reacionais apropriadas (ITOH *et al.*, 2002, 2004). Liu, em 2007, mostrou que o uso de ácidos de Lewis em conjunto com di-hidropiridinas de Hantzsch é capaz de promover a aminação redutiva direta de aldeídos e cetonas mesmo na presença de aminas pouco básicas, como a 4-nitroanilina (LIU *et al.*, 2007). Outro estudo apresentou a capacidade redutiva da di-hidropiridina em condições brandas de reação, utilizando água como solvente, a temperatura ambiente e ar atmosférico. (GHAFURI; HASHEMI, 2012).

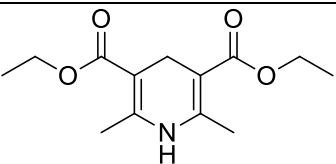
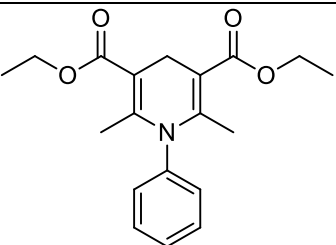
O Quadro 1 resume alguns tipos de redução promovidas pelas DHP presentes na literatura e as condições reacionais na qual foram realizadas.

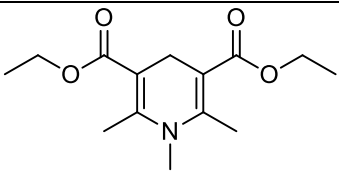
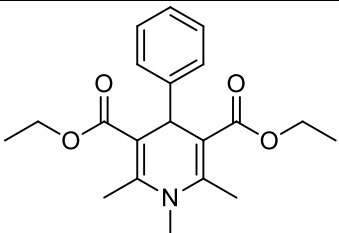
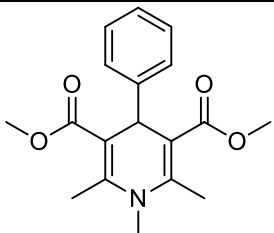
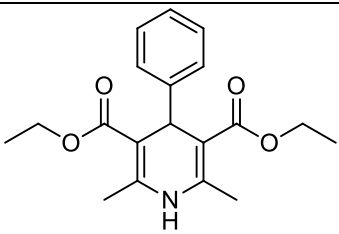
Substrato	Condições reacionais	Produto	1,4-di-hidropiridina	Referência
	Acetonitrila a 61°C, 1 eq de Mg(ClO ₄), 20 dias			(LI; TANNER, 1996)
	Pd/C 10%, 1 eq de 1,4-DHP, etanol sob refluxo, 4 horas			(LIU <i>et al.</i> , 2009)
	Pd/C 25%, 1,2 eq de 1,4- DHP, etanol, atmosfera de argônio, 1,5 horas			(LIU <i>et al.</i> , 2008)
	Triflato de escândio 1 mol% em THF, temperatura ambiente, 2 horas			(ITOH <i>et al.</i> , 2002)
 1(R=H) 2(R=Me)	SUBSTRATO 1 - Triflato de escândio 2 mol% em THF, 1 eq de 1,4-DHP, temperatura ambiente por 4 horas. SUBSTRATO 2 - Triflato de escândio 10 mol% em benzeno, 1 eq de 1,4-DHP, peneira molecular de 5 Å, 24 horas	 3(R=H) 4(R=Me)		(ITOH <i>et al.</i> , 2002)
	Triflato de escândio 2 mol% em THF, 1 eq de 1,4-DHP, atmosfera de argônio, 4 horas, temperatura ambiente			(ITOH <i>et al.</i> , 2004)
	Triflato de escândio 10 mol% em benzeno, 1 eq de 1,4-DHP, peneira molecular de 5 Å, atmosfera de argônio, temperatura ambiente			(ITOH <i>et al.</i> , 2004)
	1,2 mmol de 1,4-DHP, 1 mmol de anisaldeído, 1 mmol de 4-nitroanilina, 0,1 mmol de ZnCl ₄ , 3 mL de diclorometano (CH ₂ Cl ₂)			(LIU <i>et al.</i> , 2007)
	1 eq de substrato, 1,5 eq de 1,4-DHP, 1,2 eq de TiCl ₄ , TFA, 1 hora, temperatura ambiente			(CHE; LAM, 2010)

QUADRO 1: Reações de redução de diversos grupos funcionais realizadas com di-hidropiridinas de Hantzsch (DHP: di-hidropiridina; TFA: ácido trifluoroacético; eq: equivalentes).

Alguns estudos abordam reações de redução com di-hidropiridinas *N*-substituídas e até substituídas no carbono 4, porém estes estudos são mais escassos. Tanner, em 1996 alcançou rendimentos apreciáveis ao reduzir o metilformato de benzila em metilmandelato na presença de perclorato de Magnésio. López-Alarcón, em 2004, estudaram a reatividade de diferentes di-hidropiridinas *N*-substituídas e C-4 substituídas frente ao peroxinitrito, como forma de avaliar a capacidade antioxidante das DHP em meios biológicos. Os autores discutem que as não substituídas são mais reativas que as substituídas e que, entre as substituídas, as que possuem substituintes eletrodoadores em C-4 reagem mais facilmente que as DHP com grupos eletroretiradores em C-4. As *N*-substituídas também se mostraram menos reativas (LÓPEZ-ALARCÓN et al., 2004). Sobre as *N*-substituídas, o mesmo achado havia sido feito por Srinivasan em 1981.

Outros estudos mostram que as energias envolvidas para a liberação do hidreto é maior em di-hidropiridinas substituídas. Zhu, em 2013, apresentou um estudo sobre as energias envolvidas nos processos de oxido-redução de diferentes di-hidropiridinas. Segundo o artigo a diferença de energia livre envolvida na dissociação do hidreto ($\Delta G_{H-D (X-H)}$) é menor em di-hidropiridinas não substituídas, seguido das *N*-substituídas e depois as C-4 substituídas. O quadro 2 mostra alguns exemplos extraídos deste artigo.

Di-hidropiridinas	$\Delta G_{H-D (X-H)}$
	42,57 kcal.mol ⁻¹
	45,14 kcal.mol ⁻¹

	49,74 kcal.mol ⁻¹
	50,02 kcal.mol ⁻¹
	50,23 kcal.mol ⁻¹
	52,69 kcal.mol ⁻¹

QUADRO 2: Diferença de energia livre na oxidação de diferentes Di-hidropiridinas com diferentes padrões de substituição. (ZHU et al., 2013 Adaptado)

A presença dos substituintes também influencia a acidez do nitrogênio do anel di-hidropiridínico. Cheng, em 1999, observou que di-hidropiridinas com grupos fenil em C-4 tem a acidez da ligação N-H sensivelmente aumentada e que a presença de grupos eletro-retiradores na posição *para* do fenil diminuem o pKa, enquanto que grupos eletrodoadores aumentam o pKa (CHENG et al., 2000). Em meio ácido ou básico, a oxidação das di-hidropiridinas acontece de forma diferenciada. Arguello em 2004 descreveu que a presença de substituintes eletrôn-retiradores em C-3 e C-5 favoreceriam a oxidação em pH básico enquanto que o efeito oposto foi observado em pH ácido. Já quando o substituinte eletrôn-retirador está em C4 a oxidação foi dificultada em pH básico. (ARGUELLO et al., 2004).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MÉTODOS GERAIS

4.1.1 MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

Para realização de testes em cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas cromatoplasmas de 4 x 3 cm de alumínio revestidas com Sílica gel 60 (MERCK). A corrida cromatográfica foi padronizada em três centímetros para a eluição. A aplicação das amostras foi feita com capilar de vidro e a eluição com uma mistura de solventes adequada para a separação.

A revelação da cromatoplasma foi feita utilizando câmara de luz ultravioleta ou reveladores químicos como orcinol (5% em etanol/ácido sulfúrico 20:1), ninhidrina (0,4% em etanol) e reagente de Dragendorff ("TLC Visualization Reagents," 2014).

A cromatografia em coluna foi realizada de acordo com Still e colaboradores (1978) utilizando sílica gel 60 de 230 a 400 Mesh (Merck) e mistura de solventes adequado como eluente para a separação.

As placas de cromatografia preparativa foram feitas com sílica fluorescente Merck 60 HF254 com 0,5 mm de espessura em placas de vidro de 20 x 20 cm e ativadas em estufa antes do uso.

4.1.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H E ^{13}C

As caracterizações dos produtos de reação foram feitas através de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Carbono 13 (RMN ^{13}C) em equipamento BRUKER DPX 200 MHz e 400 MHz operando na frequência de 200.15 e 400.5 MHz respectivamente para hidrogênio e 50.32 e 100,62 MHz respectivamente para o carbono. O preparo das amostras foi feito utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, em um volume de solvente de 0,5 mL e

tubos de RMN com 5 mm de diâmetro. O processamento dos espectros foi feito utilizando o software TOPSPIN 3.1.

4.1.3 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

As análises de massas foram realizadas no espectrômetro Bruker MicroTOF-Q II XL e Waters Q-TOF Xevo G2S, usando processo de eletrodispersão (“eletrospray”) na fonte de ionização. O aparelho foi operado no modo positivo com amostras na concentração de 10^3 ng/mL com solvente acetona:água (80:2) e 1% de ácido acético para aminas e iminas e mistura de clorofórmio: água 80:2 para as di-hidropiridinas. A calibração do instrumento foi feita com solução de formiato de sódio.

4.1.4 ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros das amostras foram obtidos em espectrofotômetro ALPHA Bruker e SMART OMNI SAMPLER Thermo Scintific, ambos com Transformada de Fourier (TF) pelo método de reflectância atenuada. A interpretação dos espectros foi feita com auxílio de software. Os resultados foram expressos em número de onda (cm^{-1}) e as bandas características foram assinaladas.

4.2 SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-1,4-DIFENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1a).

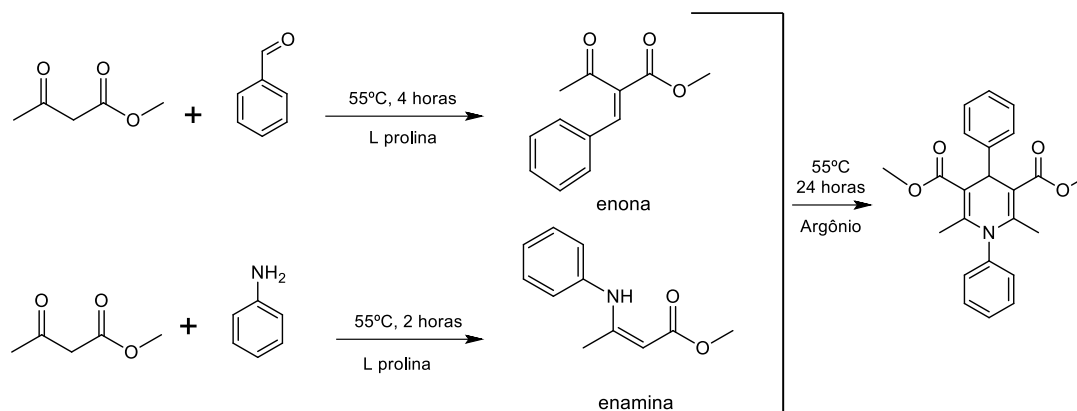


FIGURA 16: Síntese da 2,6-dimetil-1,4-difenil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (**1a**).

Síntese do intermediário enona: Em um balão de fundo redondo foram acrescentados 2,0 mL de metil acetoacetato (18 mmol, 2,15 g), 1,8 mL de benzaldeído (18 mmol, 1,91 g) e 200 mg de L-prolina (1,8 mmol). A mistura foi submetida a agitação por 4 horas a 55°C, na ausência de solvente.

Síntese do intermediário enamina: Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 2,0 mL de metil acetoacetato (18 mmol, 2,15 g), 1,6 mL de anilina (18 mmol, 1,67 g) e 200 mg de L-prolina (1,8 mmols). A mistura foi submetida a agitação por 2 horas a 55°C, na ausência de solvente.

Síntese da 4-fenil-di-hidropiridina (1a): Após decorrido o tempo das duas reações supracitadas, os conteúdos dos balões foram misturados em metanol (20 mL) sob atmosfera inerte (argônio), a 55°C, por 24 horas. Ao fim da reação observou-se a formação de um precipitado amarelado, o qual foi filtrado e lavado com metanol frio para fornecer a di-hidropiridina (**1a**) com um rendimento de 60%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,42 (m, 3H); 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 5,16 (s, 1H); 3,69 (s, 6H); 2,06 (s, 6H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.5, 147.7, 146.7, 140.3, 130.2, 129.4, 128.7, 128.2, 127.1, 126.3, 105.5, 51.2, 38.3, 18.6. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+Na]⁺ 400,1519; encontrado 400,1530. **IV**: ν_{\max} 2950 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1689 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1200 cm⁻¹ (estiramento C-N).

4.3 SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-4-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (**1b**).

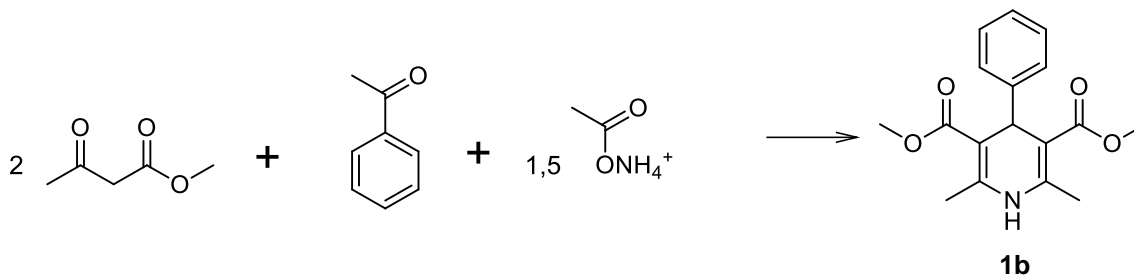


FIGURA 17: Esquema da síntese da dimetil-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (**1b**).

Em um balão de 125 mL foram adicionados 20 mL de metanol, 4 mL de metilacetoacetato (37,6 mmol, 4,3 g), 1,9 mL de benzaldeído (18,8 mmol, 2 g) e 2,2 g de acetato de amônio (28,2 mmol). Essa mistura foi aquecida em banho de óleo a 55 °C por 4 horas. A reação foi posteriormente colocada na geladeira para precipitação do produto. O produto desejado (**1b**) apresentou-se como um precipitado, o qual foi filtrado e lavado com metanol gelado e deixado secar. O rendimento obtido foi de 40%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,25 – 7,12 (m, 5H); 5,77 (br, 1H); 5,00 (s, 1H); 3,64 (s, 6H); 2,33 (s, 6H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.2, 147.5, 144.6, 128.5, 128.0, 127.6, 126.2, 103.6, 51.0, 39.3, 19.3. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+Na]⁺ 324,1206; encontrado 324,1221. **IV**: ν_{\max} 3342 cm⁻¹ (estiramento N-H), 2951 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1698 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1216 cm⁻¹ (estiramento C-N).

4.4 SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-1-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (**1c**)

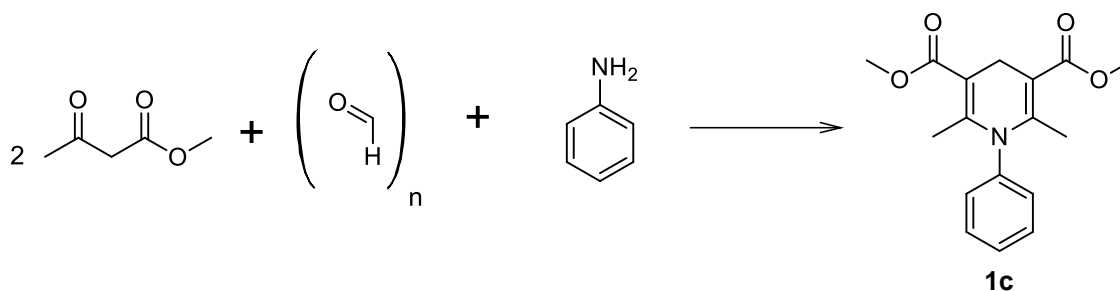


FIGURA 18: Esquema da síntese da dimetil-2,6-dimetil-1-fenil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (**1c**).

Em um balão de 125 mL foram adicionados 0,4 g de L-prolina (3,5 mmol), 2 mL de metilacetoacetato (18,5 mmol, 2,15 g) e 1,7 mL de anilina (18,5 mmol, 1,67 g) e 2 mL de metanol. A mistura foi levada a um banho de óleo a 55 °C por 2 horas. Após esse tempo foram adicionados 564 mg de paraformaldeído (18,5 mmol) e mais 2 mL de metilacetoacetato (18,5 mmol, 2,15 g). A temperatura foi elevada para 70 °C e a atmosfera do balão foi trocada por argônio. A reação foi mantida nessas condições por 12 horas. Posteriormente foram adicionados 7 mL de metanol e a reação foi colocada na geladeira para precipitação do produto. A di-hidropiridina (**1c**) de interesse foi obtida

na forma de um precipitado, o qual foi filtrado e lavado com metanol gelado. O rendimento obtido foi de 35%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,43 – 7,12 (m, 5H); 3,72 (s, 6H); 3,38 (s, 2H); 1,92 (s, 6H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.8, 148.6, 141.0, 130.7, 129.50, 128.6, 125.1, 124.6, 101.6, 51.3, 25.0, 18.5. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+Na]⁺ 324,1206; encontrado 324,1215. **IV**: ν_{\max} 2902 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1683 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1192 cm⁻¹ (estiramento C-N).

4.5 SÍNTESE DA 2,6-DIMETIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA 3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (**1d**)

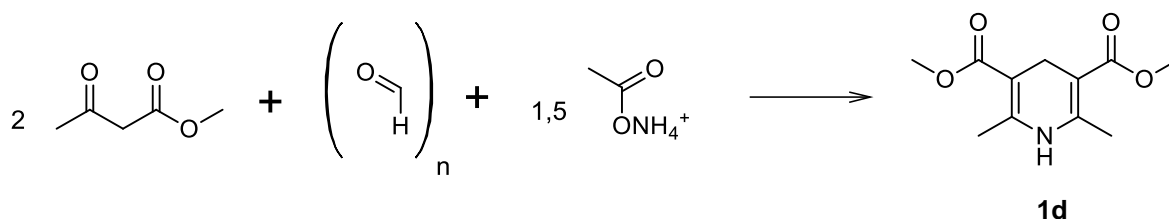


FIGURA 19: Esquema da síntese da dimetil 2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina 3,5-dicarboxilato de dimetila (**1d**)

Em um balão de 50 mL foram adicionados 150 mg de paraformaldeído (5 mmol), 580 mg de acetato de amônio (7,5 mmol) e 1,1 mL de metilacetoacetato (10 mmol, 1,17 g) e 2 mL de metanol (a mistura não mostrou-se completamente homogênea). O balão foi colocado em banho de óleo a 70 °C por 15 minutos. Ao término do tempo de reação, observou-se a formação de um precipitado amarelado. Nesse precipitado foram adicionados 10 mL de metanol e o balão foi deixado na geladeira. O precipitado foi filtrado e lavado com metanol gelado e deixado secar, correspondendo à di-hidropiridina desejada (**1d**) com um rendimento de 76%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5,20 (br, 1H); 3,70 (s, 6H); 3,26 (s, 2H); 3,27 (s, 2H); 2,20 (s, 6H). **RMN¹³C** (101 MHz, DMSO) δ (ppm) 167.6, 146.8, 97.0, 50.7, 24.9, 17.95. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+Na]⁺ 248,0893; encontrado 248,0892. **IV**: ν_{\max} 3425 cm⁻¹ (estiramento C-N), 2949 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1622 cm⁻¹ (estiramento C=O).

4.6 SÍNTESE DA *N*-BENZILIDENOANILINA (4)

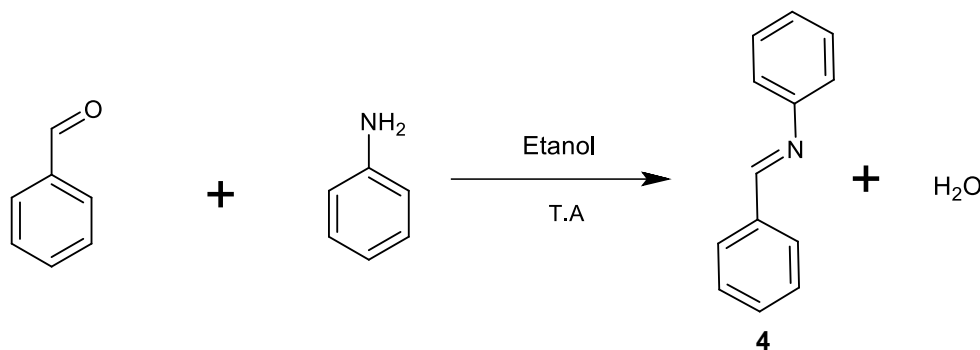


FIGURA 20: Esquema geral da síntese da *N*-benzilidenoanilina (4).

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,3 mL de anilina (2 mmol, 2,33 g) e 2,5 mL de benzaldeído (2 mmol, 2,65 g) em 30 mL de etanol. A mistura foi mantida sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD, utilizando ciclo-hexano/acetato de etila 9:1 como fase móvel e a visualização das bandas cromatográficas foi realizada com luz ultravioleta. O solvente foi seco em rotavaporador até diminuir o volume pela metade. O balão foi colocado na geladeira até a cristalização. O etanol foi retirado com auxílio de uma pipeta e os cristais foram solubilizados em 5 mL de etanol. A solução foi novamente colocada em geladeira até recristalização. Depois de recristalizado, o etanol foi retirado com pipeta e os cristais foram colocados sobre papel de filtro e secos a temperatura ambiente para fornecer a *N*-benzilidenoanilina (4) com um rendimento de 50%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,54 (s, 1H); 7,90-7,88 (m, 2H); 7,59-7,49 (m, 3H); 7,46-7,39 (d, 2H); 7,32-7,18 (m, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.4; 152.1; 136.3; 131.4; 129.2; 128.8; 126.0; 120.9. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+H]⁺ 182,0964, encontrado 182,0995. **IV**: ν_{max} 3058 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1673 cm⁻¹ (estiramento C=N).

4.7 SÍNTESE DA *p*-NITRO BENZILIDENOANILINA (**4a**)

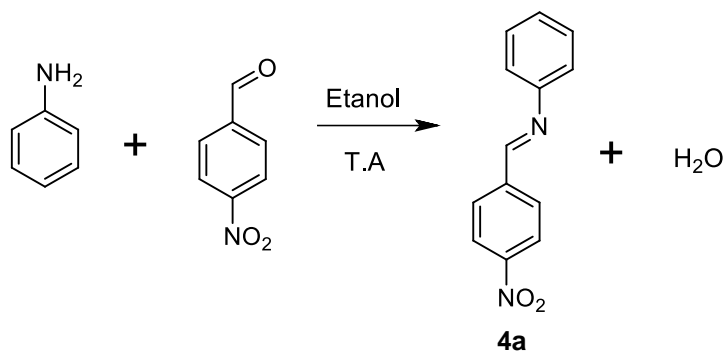


FIGURA 21: Esquema geral da síntese da *p*-nitro benzilidenoanilina (**4a**)

Em um balão de 125 mL foram adicionados 10 mL de etanol, 750 mg de *p*-nitrobenzaldeído (5 mmol) e 0,5 mL de anilina (5 mmol, 460 mg). A mistura foi mantida em temperatura ambiente por 16 horas. Ao final da reação observou-se a formação de um precipitado amarelado, que foi lavado com etanol gelado para dar o produto de interesse (**4a**) com um rendimento de 70%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,56 (s, 1H); 8,34 (d, J=8,33 Hz, 2H); 8,08 (d, J=8,33 Hz, 2H); 7,47 – 7,40 (m, 2H); 7,30 – 7,24 (m, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157.3, 150.9, 149.2, 141.6, 129.3, 127.1, 124.0, 121.0. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+H]⁺ 227,0815, encontrado 227,0841. **IV**: ν_{\max} 1597 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1510 cm⁻¹ e 1339 cm⁻¹ (estiramento N=O, grupo nitro).

4.8 SÍNTESE DA 4-NITRO-*N*-(FENILMETILENO)-BENZENAMINA (**4b**)

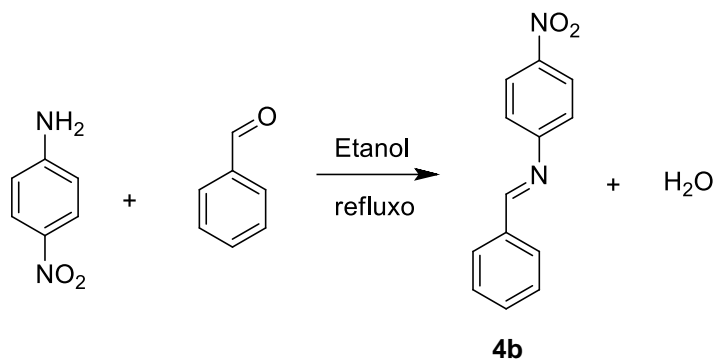


FIGURA 22: Esquema geral da síntese da 4-nitro-*N*-(fenilmetileno)benzenamina (**4b**).

Em um balão de 125 mL foram adicionados 50 mL de etanol, 1,3 g de *p*-nitroanilina (10 mmol), 1 mL de benzaldeído (10 mmol, 1,04 g). A reação foi colocada em banho de óleo em temperatura de refluxo do etanol (78 °C) por 2 horas. Após o tempo de reação, cerca de metade do volume do etanol foi retirado através do uso de rotaevaporador, sendo a reação subsequentemente mantida em geladeira para precipitação. A imina **4b** foi então obtida na como um precipitado, o qual foi lavado com etanol gelado (rendimento de 60%).

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,43 (s, 1H); 8,27 (d, J=9,03 Hz, 2H); 8,07 (d, J=9,03 Hz, 2H); 7,97 – 7,87 (m, 2H); 7,58 – 7,45 (m, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.8, 158.0, 145.6, 135.5, 132.5, 129.8, 129.4, 129.1, 126.4, 125.1, 121.3, 113.5. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+H]⁺ 227,0815, encontrado 227,0838. **IV**: ν_{\max} 2921 e 2851 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1597 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1576 e 1331 cm⁻¹ (estiramento N=O)

4.9 SÍNTESE DA *p*-METIL BENZILIDENOANILINA (**4c**)

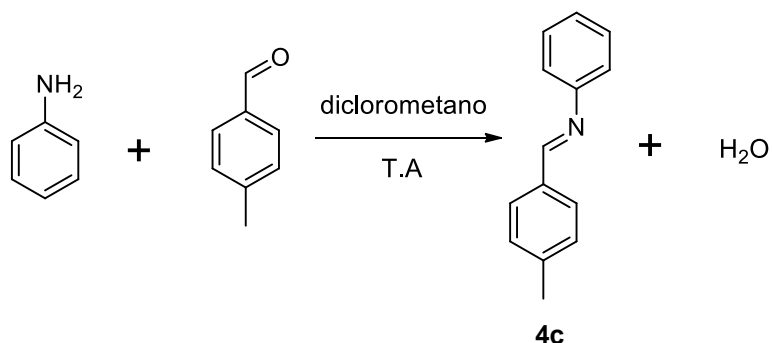


FIGURA 23: Esquema geral da síntese da *p*-metil benzilidenoanilina (**4c**).

Em um balão de 125 mL foram adicionados 50 mL de diclorometano seco, 1,1 mL de *p*-tolualdeído (10 mmol, 1,2 g) e 0,9 mL de anilina (10 mmol, 0,93 g) e 2 g de sulfato de magnésio anidro. A reação foi mantida em temperatura ambiente por 24 horas. Posteriormente, o sulfato de magnésio foi filtrado e o diclorometano foi retirado com rotaevaporador. A esse resíduo foi adicionado etanol e colocado na geladeira para cristalizar. A imina **4c** foi então obtida na forma de cristais com um rendimento de 65%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,41 (s, 1H); 7,79 (d, J= 8,14 Hz, 2H); 7,43 – 7,18 (m, 7H), 2,41 (s, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.3; 152.1; 141.9; 133.6; 129.5; 129.1; 128.9; 125.8; 120.9; 21.6. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+H]⁺ 196,1120, encontrado 196,1150. **IV**: ν_{\max} 2650 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1621 cm⁻¹ (estiramento C=N).

4.10 SÍNTESE DA *N*-BENZILIDENO-*p*-TOLUIDINA (**4d**)

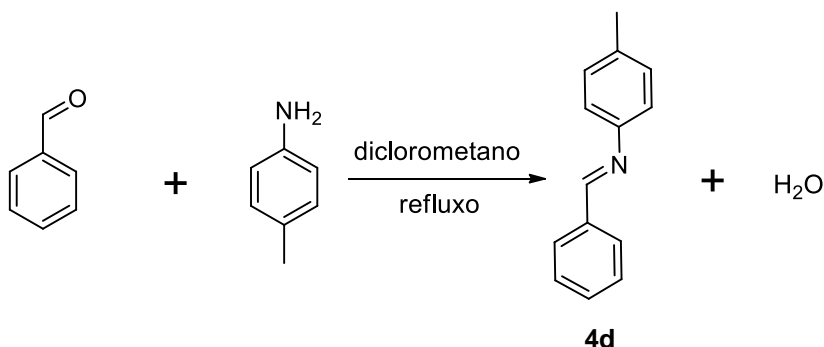


FIGURA 24: Esquema geral da síntese da *N*-benzilideno-*p*-toluidina (**4d**).

Em um balão de fundo redondo de 125 mL foram adicionados 1,07 g de *p*-toluidina (10 mmol) e 1 mL de benzaldeído (10 mmol) e 50 mL de diclorometano seco. A mistura foi colocada em banho de óleo na temperatura de refluxo do diclorometano (40 °C) por 30 minutos. O solvente foi posteriormente seco e 15 mL de etanol foi adicionado ao balão para cristalização. O produto **4d** foi obtido na forma de cristais com um rendimento de 50%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,45 (s, 1H); 7,92 – 7,82 (m, 2H); 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,28 – 7,07 (m, 5H); 2,36 (s, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4; 149.4; 136.3; 135.7; 131.1; 129.7; 128.7; 120.8; 20.9. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+H]⁺ 196,1120, encontrado 196,1148. **IV**: ν_{\max} 3024 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1626 cm⁻¹ (estiramento C=N) 1504 cm⁻¹ (estiramento C=C).

4.11 SÍNTESE DA 4-FENILAMINO-3-PENTEN-2-ONA (2)

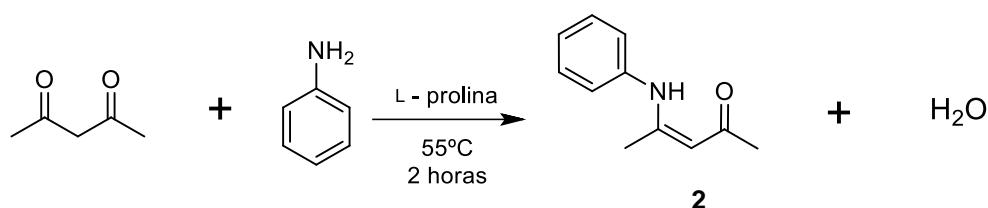


FIGURA 25: Esquema geral de formação da 4-fenilamino-3-penten-2-ona (2).

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 2,0 mL de acetilacetona (20 mmol, 2,0 g), 1,8 mL de anilina (20 mmol, 1,86 g) e 230 mg de L-prolina (2 mmol). A mistura foi submetida a agitação por 2 horas, a 55 °C (banho de óleo) em ausência de solvente. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica utilizando ciclo-hexano/acetato de etila 5:1 como fase móvel, onde as bandas foram visualizadas com luz ultravioleta e através de revelação com solução de ninidrina. Ao término da reação foram adicionados ao meio reacional 5 mL de acetato de etila e a solução foi filtrada em sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e adicionou-se ciclo-hexano (aproximadamente 1 mL) e a mistura foi levada para geladeira para cristalização. Depois da cristalização, o ciclo-hexano foi retirado com uma pipeta e os cristais correspondentes ao produto **2** foram deixados secar em um papel filtro, alcançando-se um rendimento de 44%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12,46 (sl, 1H); 7,40-7,25 (m, 2H); 7,24-7,16 (m, 1H); 7,14-7,06 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,99 (s, 3H).

4.12 SÍNTESE DA 3-BENZILIDENO-2,4-PENTANODIONA (3)

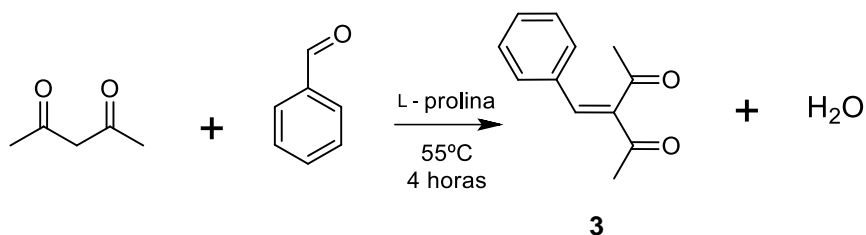


FIGURA 26: Esquema da síntese da 3-benzilideno-2,4-pentanodiona (3).

Em um balão de fundo redondo foram acrescentados 2,0 mL de acetoacetona (20 mmol, 2,0 g), 2,0 mL de benzaldeído (20 mmol, 2,12 g), e 230 mg L-prolina (2 mmol). A mistura foi submetida a agitação por 4 horas a 55°C (banho de óleo), na ausência de solvente. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica utilizando ciclo-hexano/acetato de etila 3:1 como fase móvel, as bandas cromatográficas foram visualizadas com luz ultravioleta e através de revelação com orcinol. Depois do término da reação foram adicionados 10 mL de metanol ao meio reacional e a mistura foi transferida para um funil de separação. Foi feita extração com ciclo-hexano (10 vezes com 25 mL cada vez) ou até a mancha de benzaldeído desaparecer da placa cromatográfica. A enona **3** foi obtida com um rendimento de 67%. **RMN¹H** (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,50 (s, 1H); 7,39 (s, 5H); 2,42 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

4.13 SÍNTESE DA *N*-BENZIL-*N*-FENILAMINA (**10**)

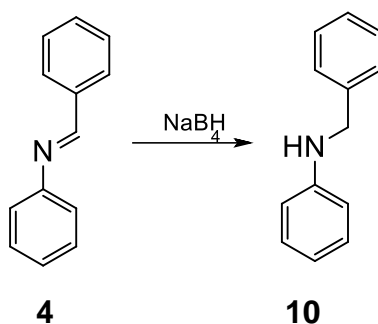


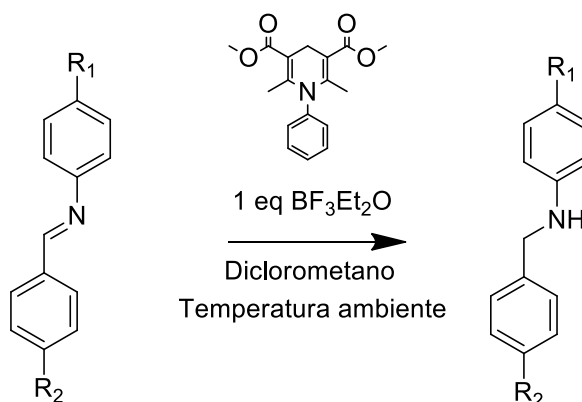
FIGURA 27: Esquema da síntese da *N*-benzil-*N*-fenilamina (**10**).

Em um balão de 50 mL foram adicionados 90,6 mg de *N*-benzilidenoanilina (composto **4** – 0,5 mmol) em 3 mL de metanol. Depois da solubilização foram adicionados aos poucos 75,6 mg de boro-hidreto de sódio (1 mmol). Depois de solubilizado, o balão foi fechado com septo de borracha e mantido a temperatura ambiente por duas horas. Para aliviar a pressão do balão devido a formação de gás hidrogênio, o septo foi perfurado com auxílio de agulha vazada, sempre que necessário. Depois da reação, o meio foi neutralizado com ácido acético até pH 7 e

extraído com ciclo-hexano por três vezes. O solvente foi então seco sob pressão reduzida. A *N*-benzil-*N*-fenilamina (**10**) foi obtida com um rendimento de 70%.

RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,32-7,26 (m, 5H); 7,18-7,14 (m, 2H); 6,71 (t, $J = 7,27$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,57$ Hz, 2H), 4,31 (s, 2H).

4.14 CONDIÇÕES DE REDUÇÃO DOS SUBSTRATOS IMINA NA PRESENÇA DAS 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS.



Iminas – **4** ($R_1 - \text{H}$, $R_2 - \text{H}$); **4a** ($R_1 - \text{H}$, $R_2 - \text{NO}_2$); **4b** ($R_1 - \text{NO}_2$, $R_2 - \text{H}$); **4c** ($R_1 - \text{H}$, $R_2 - \text{CH}_3$); **4d** ($R_1 - \text{CH}_3$, $R_2 - \text{H}$)

Aminas – **10** ($R_1 - \text{H}$, $R_2 - \text{H}$); **10a** ($R_1 - \text{H}$, $R_2 - \text{NO}_2$); **10b** ($R_1 - \text{NO}_2$, $R_2 - \text{H}$); **10c** ($R_1 - \text{H}$, $R_2 - \text{CH}_3$); **10d** ($R_1 - \text{CH}_3$, $R_2 - \text{H}$)

FIGURA 28: Esquema de reação para redução das iminas.

Em um vial foi adicionado 1 mL de diclorometano seco, 0,1 mmol de imina; 0,1 mmol de di-hidropiridina (**1c**) e 0,1 mmol de BF₃Et₂O. A reação foi mantida sob agitação por 24 horas em temperatura ambiente. A reação foi então particionada com solução de NH₄OH 10% e diclorometano. A fração orgânica foi coletada, filtrada em sulfato de sódio anidro e o solvente foi seco sob pressão reduzida. A purificação foi feita através de placas preparativas de sílica-gel com 0,5 mm de espessura com fase-móvel ciclo-hexano/acetato de etila 9:1. As placas foram reveladas em câmara de luz ultravioleta. As regiões que continham o produto foram raspadas e o produto foi extraído com 50 mL de metanol. O solvente foi novamente evaporado, fornecendo os produtos puros.

Amina 10 - RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,32-7,26 (m, 5H); 7,18-7,14 (m, 2H); 6,71 (t, J = 7,27 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 148.3; 139.6; 129.4; 128.7; 127.6; 127.3; 117.7; 113.0; 48.5. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+H]⁺ 184,1120, encontrado 184,1142. **IV**: ν_{\max} 3415 cm⁻¹ (estiramento N-H), 3051 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1601 cm⁻¹ (estiramento C=C), 1505 cm⁻¹ (dobramento N-H), 1323 cm⁻¹ (estiramento C-N).

Amina 10a - RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,19 (d, J=8,77 Hz, 2H), 7,53 (d, J=8,77 Hz, 2H), 7,28 – 7,11 (m, 2H), 6,79 – 6,61 (m 1H), 4,47 (s, 2H), 4,23 (br, 1H) **RMN¹³C**(101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 147.6, 147.4, 129.5, 127.8, 124.0, 118.4, 113.1, 47.8. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+H]⁺ 229,0971; encontrado 229,0978. **IV**: ν_{\max} 3418 cm⁻¹ (estiramento N-H), 2923 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1600 cm⁻¹ (estiramento C=C), 1515 cm⁻¹ (estiramento N=O, dobramento N-H), 1343 cm⁻¹ (estiramento C-N, estiramento N=O)

Amina 10c - RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,27 – 7,12 (m, 6H), 6,74 – 6,59 (m, 3H), 4,27 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 148.2, 137.0, 136.3, 129.4, 129.3, 127.7, 117.8, 113.1, 48.3, 21.2. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+H]⁺ 198,1277; encontrado 198,1280. **IV**: ν_{\max} 3418 cm⁻¹ (estiramento N-H), 2921 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1602 cm⁻¹ (estiramento C=C), 1504 cm⁻¹ (estiramento C=C, dobramento N-H), 1325 cm⁻¹ (estiramento C-N).

Amina 10d - RMN¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,36 – 7,24 (m, 5H), 6,98 (d, J=8,55 Hz, 2H), 6,57 (d, J=8,55 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). **RMN¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.5, 139.4, 129.7, 128.5, 127.5, 127.1, 113.2, 48.8, 20.3. **ESI-Q-TOF** m/z calc, para [M+H]⁺ 198,1277; encontrado 198,1274. **IV**: ν_{\max} 3413 cm⁻¹ (estiramento N-H), 2919 cm⁻¹ (estiramento C-H) 1616 cm⁻¹ (estiramento C=C), 1519 cm⁻¹ (estiramento C=C e dobramento N-H), 1359 cm⁻¹ (estiramento C-N).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 SÍNTESE DAS DI-HIDROPIRIDINAS

A síntese das di-hidropiridinas **1a** e **1b** foram feitas conforme descrição de Guanaes (2015). As moléculas foram caracterizadas por RMN ^1H e ^{13}C exibindo os mesmos sinais e deslocamentos químicos anteriormente assinalados com rendimentos de 60% e 40% respectivamente. A di-hidropiridina **1d** foi adaptada da síntese de Azizi (2015), utilizando o reagente metil acetoacetato como β cetoéster para a realização da reação e seguindo os mesmos procedimentos apresentados por este autor (AZIZI et al., 2015). Esta síntese mostrou um rendimento de 76%.

Para a síntese da di-hidropiridina **1c** foi primeiramente testada a condição de síntese da DHP **1b**, a 55°C em metanol pelo método *one pot*. Devido a baixa solubilidade do paraformaldeído em metanol a 55°C uma segunda condição, também *one pot*, foi testada, desta vez em água em temperatura de refluxo. Por conta da insolubilidade da maioria dos componentes da reação em água não foi obtido o produto desejado. Para obtenção do produto foi feita uma adaptação do método. Primeiramente a enamina foi sintetizada (2 horas a 55°C) na ausência de solvente e depois o paraformaldeído foi adicionado e a temperatura aumentada para 70°C, com a finalidade de aumentar sua solubilidade nos reagentes líquidos da reação. Neste momento a atmosfera foi trocada por argônio e deixada reagir por 12 horas com um rendimento de 35%. A temperatura de 70°C pareceu ser um parâmetro importante para a formação da di-hidropiridina, já que o paraformaldeído precisa estar despolimerizado para conseguir reagir. O baixo rendimento pode ser explicado pelo fato do intermediário enona ter sido sintetizado ao mesmo tempo em que a di-hidropiridina estava sendo formada, sem nenhuma otimização prévia. Para aumentar o rendimento deve-se sintetizar os dois intermediários separadamente e depois misturá-los no mesmo recipiente, sob atmosfera inerte.

5.2 SÍNTESE DOS SUBSTRATOS PARA AS REAÇÕES DE REDUÇÃO

Uma vez que o principal objetivo do presente trabalho consistia na avaliação das propriedades redutoras de diferentes di-hidropiridinas, foi primeiramente necessário selecionar algumas moléculas orgânicas simples, as quais continham diferentes grupamentos químicos passíveis de sofrer o processo de redução. Assim, foram escolhidos os seguintes compostos, destacando-se seus grupamentos reduzíveis: (a) benzaldeído, contendo carbonila aldeídica; (b) *N*-benzilidenoanilina, composto **4**, contendo grupamento imina; (c) 4-fenilamino-3-penten-2-ona, composto **2**, uma enamina contendo adicionalmente uma carbonila cetônica e (d) 3-benzilideno-2,4-pentanediona, composto **3**, uma enona contendo duas carbonilas cetônicas. É importante mencionar que cada grupamento químico destacado apresenta uma suscetibilidade peculiar frente a diferentes agentes redutores. Devido à indisponibilidade comercial, os compostos **2**, **3** e **4** foram sintetizados no decorrer do presente trabalho, como detalhado a seguir.

5.2.1 SÍNTESE DOS SUBSTRATOS IMINA (**4**)

A metodologia primeiramente selecionada para a síntese da *N*-benzilidenoanilina (**4**) foi a descrita por Vyas e colaboradores em 2011. Foi utilizado 1 equivalente de benzaldeído, 1 equivalente de anilina e água como solvente. O produto foi obtido na forma de um precipitado amarelado, que foi filtrado e então dissolvido em etanol e recristalizado através da adição de água ao etanol e repouso por dois dias (VYAS *et al.*, 2011).

A reação citada não se mostrou reprodutível, portanto, outra metodologia foi selecionada, descrita por Silva-Filho e colaboradores em 2008. Nesta metodologia foi utilizado etanol como solvente ao invés de água, deixando o produto solúvel no meio reacional. A cristalização foi feita também com adição de água e repouso por dois dias (SILVA-FILHO *et al.*, 2008).

A análise de RMN¹H dos cristais do composto **4** inicialmente obtidos mostrou a formação da imina em questão, mas ainda com traços de benzaldeído. Assim, diferentes formas de purificação foram testadas, variando temperatura de cristalização, solvente e metodologias, conforme descrito na Tabela 1. Nenhum dos métodos empregados foi capaz de retirar totalmente o benzaldeído do produto final.

TABELA 1: Metodologias empregadas para purificação da *N*-benzilidenoanilina (**4**)

Teste	Temperatura	Método	Solvente	Situação do produto
1	Temperatura ambiente	Cristalização	Etanol/água	Impuro
2	A frio	Cristalização	Etanol/água	Impuro
3	A frio	Cristalização	Metanol	Impuro
4	A frio	Cristalização	Etanol	Impuro
5	A frio	Cristalização	Heptano	Impuro
6	-	Coluna cromatográfica	Ciclo-hexano/acetato de etila 9:1	Impuro

Outra tentativa empregada foi a oxidação do benzaldeído remanescente a ácido benzóico, que é solúvel em água, o que permitiria a lavagem dos cristais obtidos sem perda do produto por solubilização. Duas metodologias foram testadas para oxidação: utilizando-se permanganato de potássio e peróxido de hidrogênio. A análise por cromatografia em camada delgada de sílica não evidenciou o consumo de benzaldeído em nenhuma das tentativas.

A formação de iminas acontece através da adição nucleofílica de uma amina primária a um grupo carbonílico de aldeído ou cetona. Essa adição forma um intermediário instável chamado de carbinolamina que, pela perda de uma molécula de água, forma a imina, também chamada de Base de Schiff (WADE, 2010). O mecanismo abaixo ilustra a formação da *N*-benzilidenoanilina a partir do benzaldeído e anilina.

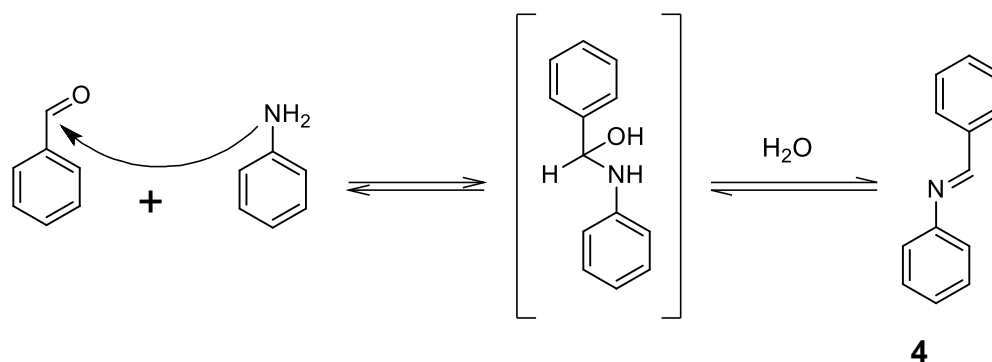


FIGURA 29: Mecanismo de síntese da *N*-benzilidenoanilina (**4**).

Deve-se considerar que a formação de iminas são reações reversíveis, sujeitas a equilíbrio químico. Uma possível explicação para a dificuldade de purificação seria o fato de que, a cada tentativa de retirada do benzaldeído por cristalização, o equilíbrio químico é deslocado para os reagentes, formando ainda mais benzaldeído e anilina. A anilina pode ser facilmente retirada, porém o benzaldeído tende a permanecer nos cristais.

Considerando todas as tentativas de purificação acima citadas, optou-se pela cristalização em etanol, seguida de recristalizações subsequentes para diminuir a quantidade de benzaldeído presente na amostra. O rendimento obtido foi de 50%. Para uso nas reações subsequentes foi calculada a pureza da imina por RMN de hidrogênio.

De forma análoga, iminas com diferentes substituintes foram produzidas para avaliar a influência da presença de grupos doadores e retiradores de elétrons nas reações de redução mediadas por di-hidropiridinas. Assim foram sintetizadas no total cinco iminas: uma não substituída e quatro substituídas, conforme ilustra a Figura 30.

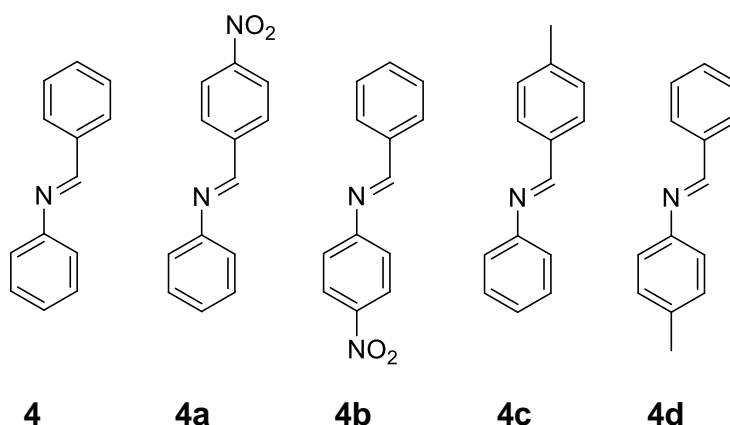


FIGURA 30: Estrutura molecular das iminas sintetizadas: *N*-benzilidenoanilina (**4**), *p*-nitro benzilidenoanilina (**4a**), *p*-nitro-*N*-(fenilmetileno)benzenamina (**4b**), **4c** *p*-metil benzilidenoanilina (**4c**) e *N*-benzilideno-*p*-toluidina (**4d**).

5.2.2 SÍNTESE DA 4-FENILAMINO-3-PENTEN-2-ONA (**2**)

A síntese de enaminas e enaminoxinas acontece devido ao ataque nucleofílico do nitrogênio no carbono da carbonila de compostos 1,3-dicarbonílicos, formando um intermediário tetraédrico. A presença da base, neste caso, é útil para retirar um dos hidrogênios ácidos do composto dicarbonílico, promovendo o deslocamento do par eletrônico que irá formar a ligação dupla no produto final. Em paralelo, a protonação do oxigênio permite a sua saída na forma de água, fazendo com que o carbono volte a ser do tipo sp^2 . Esse mecanismo está ilustrado na Figura 31. É importante ressaltar que essa reação também seria possível em meio ácido, já que dessa forma as carbonilas seriam ativadas, facilitando o ataque nucleofílico.

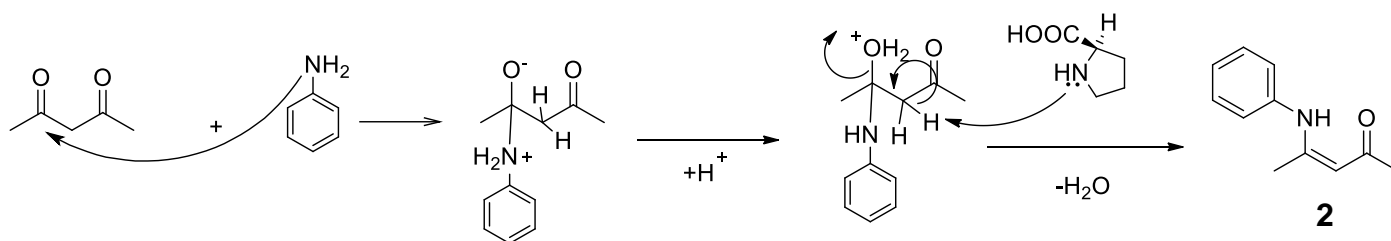


FIGURA 31: Mecanismo proposto para formação da 4-fenilamino-3-penten-2-ona (**2**).

A reação representada na Figura 31 foi baseada na reação de obtenção do intermediário enamina, descrito por Guanaes (2015) e foi acompanhada no tempo zero, uma hora e duas horas de reação, acompanhada por CCD utilizando como fase móvel hexano:acetato (5:1) e câmara ultravioleta para a visualização dos componentes do meio reacional. Foi possível observar na cromatografia em camada delgada de sílica o consumo dos reagentes e formação de um novo produto.

A L-prolina é um catalisador útil em sínteses quirais, o que não é o caso da presente síntese. Dessa forma, outras alternativas foram buscadas com catalisadores mais simples e mais fáceis de retirar do meio reacional, facilitando a purificação. Os reagentes testados foram a trietilamina e dietilamina. Tanto a trietilamina quanto a dietilamina não se mostraram eficientes como catalisadores desta reação. A avaliação visual da placa cromatográfica mostrou um rendimento baixo quando comparado com a reação padrão, catalisada pela L-prolina. Essa comparação foi feita utilizando a reação padrão com L-prolina, na mesma diluição da amostra reacional e com o mesmo número de aplicações na placa de sílica. Considerando a intensidade da mancha do produto por cromatografia em camada delgada, optou-se por manter a L-prolina como catalisador.

A primeira tentativa de purificação da enamina sintetizada foi feita adicionando-se acetato de etila e água ao meio reacional e extração por três vezes para retirar o catalisador. A fase aquosa foi descartada e o acetato de etila foi evaporado. Em seguida foi adicionada uma solução de etanol:água (1:1) e a mistura foi mantida na geladeira por um dia. Houve a formação de um precipitado que foi então lavado com a mesma solução hidroalcolica gelada e levada ao liofilizador. A cristalização com água e etanol não se mostrou reprodutível.

A segunda tentativa de purificação foi feita através da adição de acetato de etila ao meio reacional e posterior filtração através de sulfato de sódio anidro para retirada da água que se forma durante a reação. Em seguida o solvente foi evaporado e foi adicionado ciclo-hexano ou uma mistura de éter etílico e hexano para cristalização. O rendimento desta reação foi de 44%.

A caracterização foi feita através da análise do espectro de RMN¹H do produto obtido. Os deslocamentos químicos e integrações foram comparados com os resultados de Sun e colaboradores (2013).

.

5.2.3 SÍNTESE DA 3-BENZILIDENO-2,4-PENTANODIONA (3)

A reação para obtenção da 3-benzilideno-2,4-pentanodiona foi baseada na reação para formação do intermediário enona descrita por Guanaes (2015). Essa síntese acontece pelo mecanismo chamado de “condensação de Knoevenagel”, no qual o composto dicarbonílico na presença de uma base forma um intermediário chamado de enolato. O enolato é capaz de atacar o carbono carbonílico do aldeído presente e formar a enona correspondente, conforme o mecanismo descrito na figura 32.

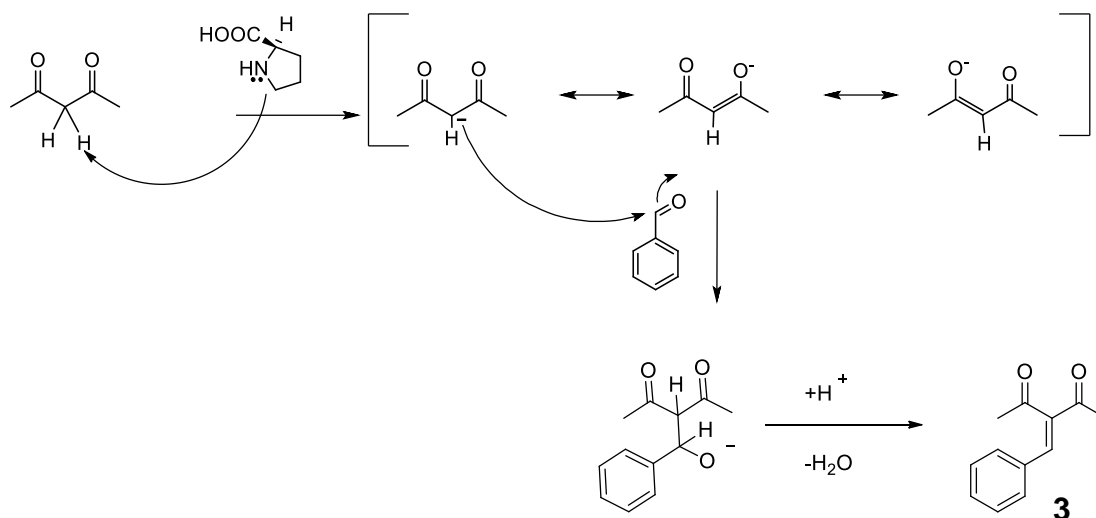


FIGURA 32: Mecanismo de formação da 3-benzilideno-2,4-pentanodiona (**3**)

A análise do meio reacional por cromatografia em camada delgada de sílica indicou a formação do produto. Essa reação foi utilizada como padrão cromatográfico para as reações seguintes.

Para tentar substituir a L-prolina pelos mesmos motivos já mencionados, a reação foi promovida nas mesmas condições, utilizando como base a trietilamina e a dietilamina, as quais não se mostraram promissoras, já que o consumo dos reagentes e a formação do produto, observados por cromatografia em camada delgada de sílica, não foi tão eficiente como a com o uso da L-prolina.

A purificação foi feita por extração líquido-líquido utilizando metanol e ciclohexano. O rendimento final foi de 67%.

A caracterização da enona de interesse foi feita pela análise do espectro de RMN¹H obtido, cujos deslocamentos químicos e integrações dos sinais foram comparados com aqueles obtidos por Fang e colaboradores (2011).

5.2.4 SÍNTESE DA *N*-BENZIL-*N*-FENILAMINA (**10**)

Essa síntese foi proposta como forma de obtenção de um padrão para as reações de redução da imina **4**. Dessa forma, a *N*-benzilidenoanilina (**4**) foi dissolvida

em metanol e tratada com boro-hidreto de sódio (NaBH_4), um conhecido agente redutor capaz de transformar iminas em aminas secundárias. A obtenção da *N*-benzil-*N*-fenilamina foi baseada na metodologia utilizada por Takale (2014).

A caracterização do produto obtido foi feita por RMN¹H e concomitante comparação aos dados obtidos por Takale em 2014.

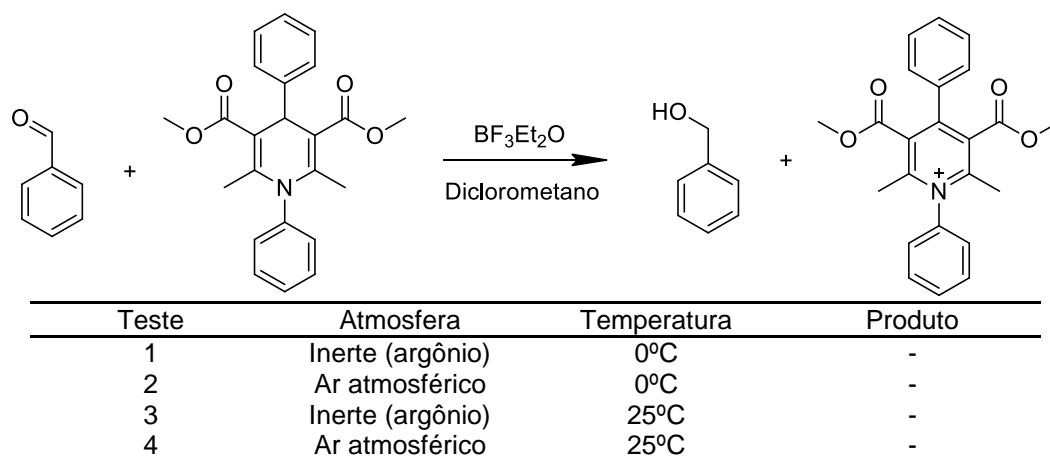
5.2 REDUÇÃO DOS SUBSTRATOS UTILIZANDO A 1,4-DIFENIL-DI-HIDROPIRIDINA

5.2.1 TENTATIVA DE REDUÇÃO DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS

A avaliação da reatividade da 1,4-difenil-di-hidropiridina **1a** frente a compostos carbonílicos foi testada nas condições reacionais desenvolvidas por Guanaes (2015). O referido trabalho foi dedicado à oxidação de várias 1,4-difenil-di-hidropiridinas para obtenção dos sais de piridínio correspondentes. No presente trabalho objetivou-se a utilização das reações de oxidação de di-hidropiridinas substituídas para a concomitante redução de um substrato de interesse, uma vez que di-hidropiridinas substituídas nas posições 1 e/ou 4, são pouquíssimo exploradas como agentes redutores. Assim, as primeiras condições aqui avaliadas empregaram $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis em diclorometano e atmosfera inerte por 5 horas (GUANAES; 2015). As condições reacionais foram modificadas no decorrer dos testes como tentativa de promover a reação de redução desejada.

As primeiras tentativas de redução foram feitas utilizando o benzaldeído como substrato, uma vez que este reagente encontrava-se prontamente disponível para uso. Para tal, foram empregados 1 equivalente de benzaldeído, juntamente com 1 equivalente da 1,4-difenil-di-hidropiridina **1a** e 3 equivalentes de trifluoreto de boro eterato ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$), dissolvidos em diclorometano, sendo o álcool benzílico o produto esperado. As reações subsequentes tiveram alguns parâmetros alterados, como mostra a Tabela 2.

TABELA 2: Testes para redução do benzaldeído a álcool benzílico utilizando-se a 1,4-difenil-di-hidropiridina (**1a**).



A análise por RMN ^1H do meio reacional do teste 3 da Tabela 3 (Figura 33) mostrou que, nas condições testadas, não houve redução do benzaldeído a álcool benzílico, mas houve a oxidação da 1,4-difenil-di-hidropiridina ao seu sal de piridínio correspondente.

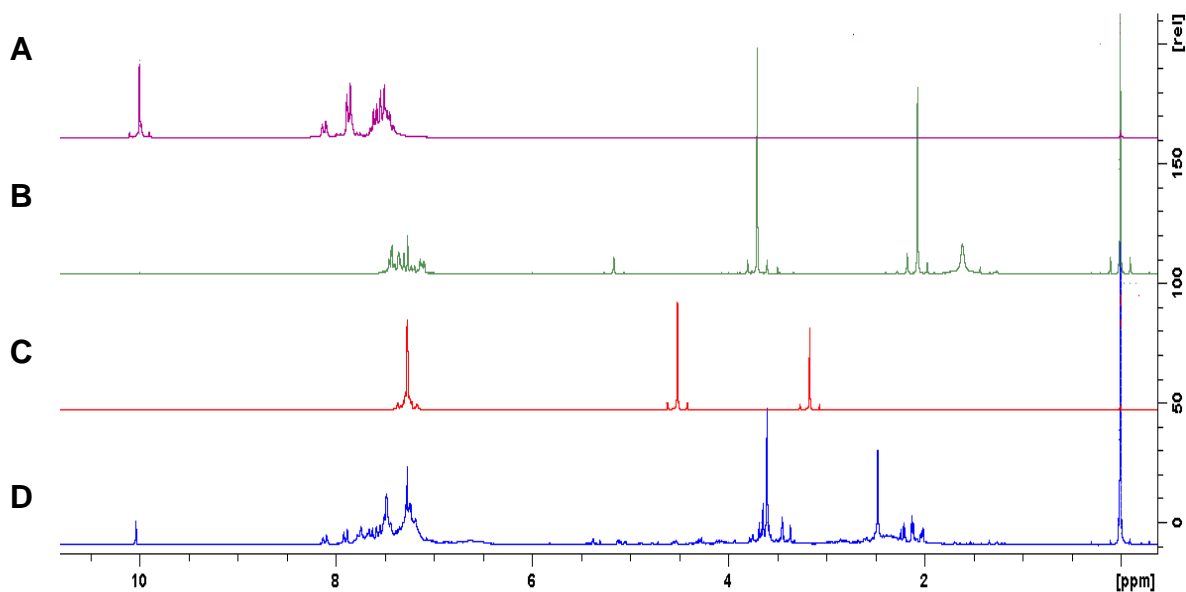


FIGURA 33: Comparação dos espectros de RMN ^1H do benzaldeído (**A**) 1,4-difenil-di-hidropiridina (**B**), (**C**) álcool benzílico e (**D**) meio reacional do teste 3, Tabela 2 (200 MHz, CDCl_3).

A oxidação do anel di-hidropiridínico pôde ser evidenciada através da ausência do sinal em 5,15 ppm, que corresponde ao hidrogênio do carbono 4 (anel di-hidropiridínico), o qual não está presente no produto oxidado (anel piridínico). Além disso, a ausência dos sinais em 4,51 ppm e 3,16 ppm, que estão presentes no espectro do álcool benzílico, não estão presentes no espectro do meio reacional.

Como a reação não aconteceu nas condições testadas, 1 equivalente de ácido foi adicionado ao meio reacional, pois acreditava-se que a adição de H^+ no meio reacional pudesse ser importante para o término da reação, como mostra a Figura 34.

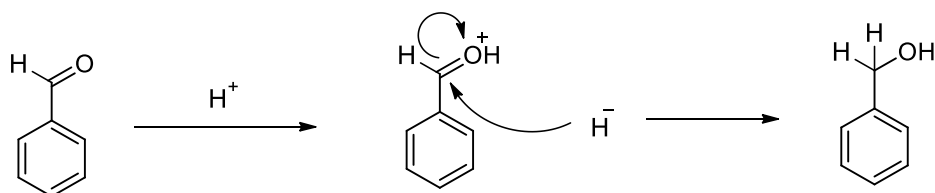


FIGURA 34: Mecanismo proposto para a redução do benzaldeído na presença de ácido como fonte de H^+ .

Mesmo assim, nas condições testadas a 1,4-difenil-dihidropiridina (**1a**) não foi capaz de reduzir o benzaldeído a álcool benzílico.

5.2.2 TENTATIVAS DE REDUÇÃO DA 4-FENILAMINO-3-PENTEN-2-ONA (**2**)

A primeira condição testada para reduzir a enamina **2** foi a condição de oxidação da 1,4-difenil-di-hidropiridina (**1a**) (GUANAES; 2015). Para isso, 1 equivalente de enamina, 1 equivalente de di-hidropiridina **1a** e 3 equivalentes de BF_3Et_2O foram misturados em diclorometano em banho de gelo por 5 horas. A análise por CCD não revelou formação de produto, porém, a análise de RMN 1H mostrou modificações nos sinais do substrato e não foram encontrados sinais do sal de piridínio. Devido a falta de consumo de di-hidropiridina, optou-se por diminuir a quantidade de di-hidropiridina na reação.

Foram então misturados 1 equivalente da enamina **2**, 0,1 equivalentes de di-hidropiridina e 0,3 equivalentes de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ para manter a proporção 1:3 entre a DHP e o ácido de Lewis. Nesta reação uma nova mancha foi revelada na ninhidrina, que foi isolada por coluna cromatográfica. O RMN de hidrogênio mostra os mesmos sinais do substrato, mas com um deslocamento no hidrogênio do carbono tipo sp^2 de 5,19 ppm para 5,53 ppm.

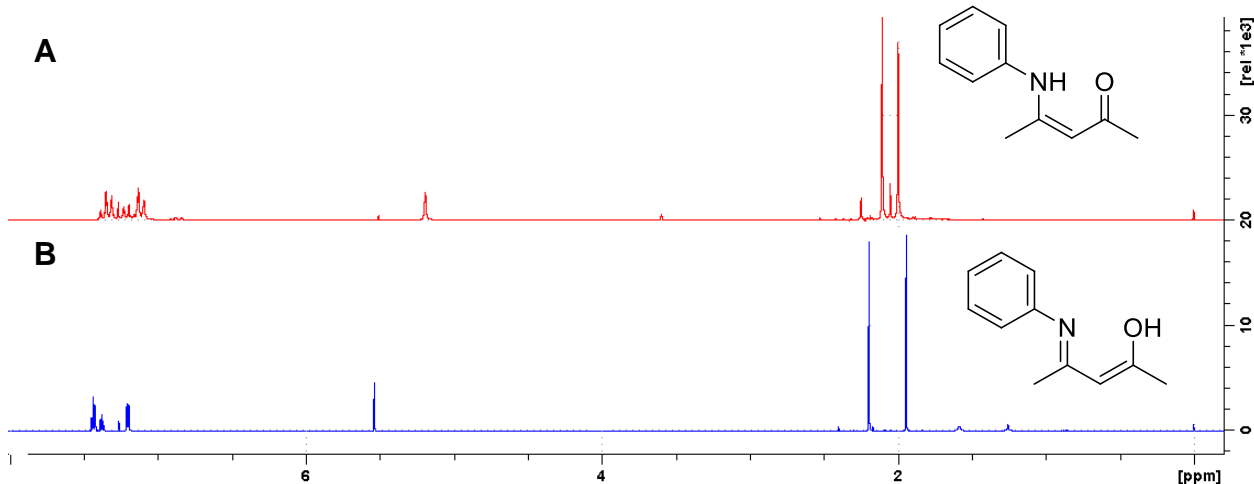


Figura 35: Comparação dos RMNs ^1H entre o padrão de enamina (material inicial) (A) e seu produto, isolado após a reação com 0,1 equivalentes de 1,4-difenil-di-hidropiridina e 0,3 equivalentes de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (B). O espectro A corresponde ao material inicial caracterizado e no espectro B encontra-se a possível estrutura do isômero.

A mesma reação foi refeita e a mancha isolada por coluna mostrou um deslocamento ainda maior do hidrogênio do carbono sp^2 , agora de 5,91. Foi levantada a hipótese de que a reação estivesse formando um isômero e que esta formação pudesse ser independente da presença de di-hidropiridina. Uma reação apenas com enamina e $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ foi executada, nas mesmas condições e a mesma mancha foi encontrada. Conclui-se, portanto, que esse produto é formado na ausência da DHP e que esse ácido de Lewis não seria ideal para esse tipo de reação.

A redução foi testada também com 1 equivalente de ácido trifluoroacético em diclorometano em atmosfera de argônio e ar atmosférico e mostrou a formação de uma nova mancha na placa de TLC. O isolamento e caracterização não mostraram a formação do produto desejado. As tentativas de redução deste substrato foram descontinuadas.

5.2.3 TENTATIVAS DE REDUÇÃO DA 3-BENZILIDENO-2,4-PENTANODIONA (**3**)

A primeira tentativa de redução da enona **3** foi baseada na condição de oxidação da di-hidropiridina **1a** em que 1 equivalente de enona, 1 equivalente de 1,4-difenil-di-hidropiridina e 3 equivalentes de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ foram deixados reagir em 5 mL de diclorometano em banho de gelo por 5 horas. O acompanhamento por TLC não mostrou formação de nenhuma mancha adicional. A reação foi refeita em temperatura ambiente e o espectro de RMN^1H do meio reacional mostra o desaparecimento de um simpleto em 7,50 ppm que corresponde ao hidrogênio do carbono sp^2 da molécula (Figura 36). Caso a redução da insaturação acontecesse era esperado que esse sinal desaparecesse e outros sinais de hidrogênios ligados a carbonos saturados surgissem, porém não foi constatado surgimento de outros sinais. A purificação dessa reação mostrou a recuperação do material inicial.

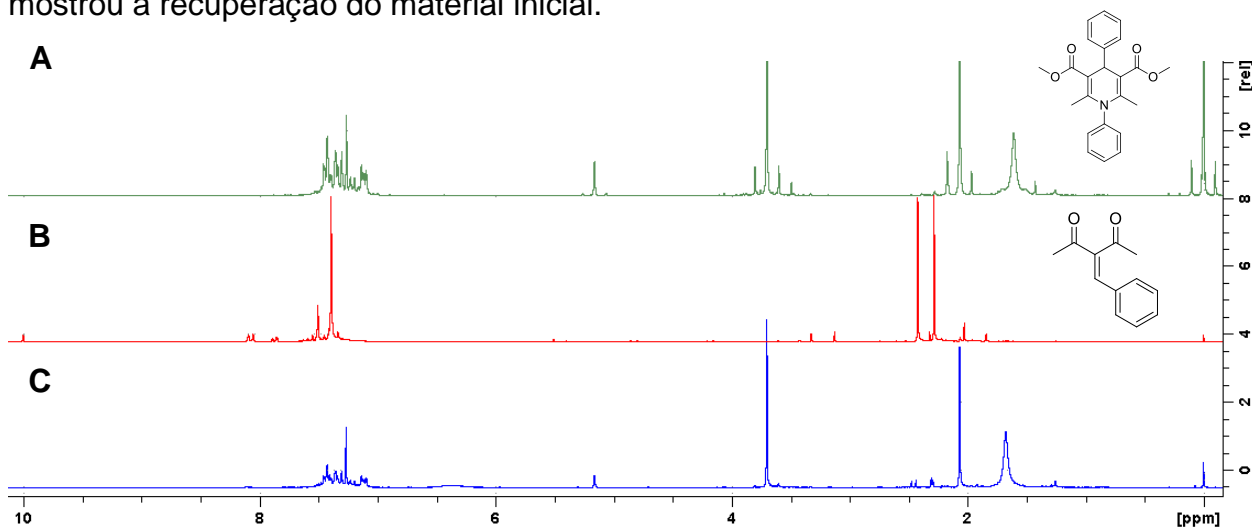


FIGURA 36: Comparação entre os espectros da 1,4-difenil-di-hidropiridina (**A**), padrão da enona (**B**) e meio reacional constituído da enona, 1 equivalente de 1,4-difenil-di-hidropiridina e 3 equivalentes de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (**C**). O sinal em 7,50 ppm não está presente no meio reacional mas não são observados outros sinais que indiquem redução do substrato nem oxidação da di-hidropiridina.

Existem relatos de reduções de duplas ligações carbono-carbono na presença de AlCl_3 e ZnCl_2 e DHPs (CHE; LAM, 2010). Foi testada a redução desse substrato com AlCl_3 em THF em temperatura ambiente mas não foi formado o produto desejado. A

redução desse substrato foi descontinuada pelo fato da redução da imina (descrita a seguir) ter se mostrado mais promissora.

5.2.4 REDUÇÃO DA *N*-BENZILIDENOANILINA (**4**)

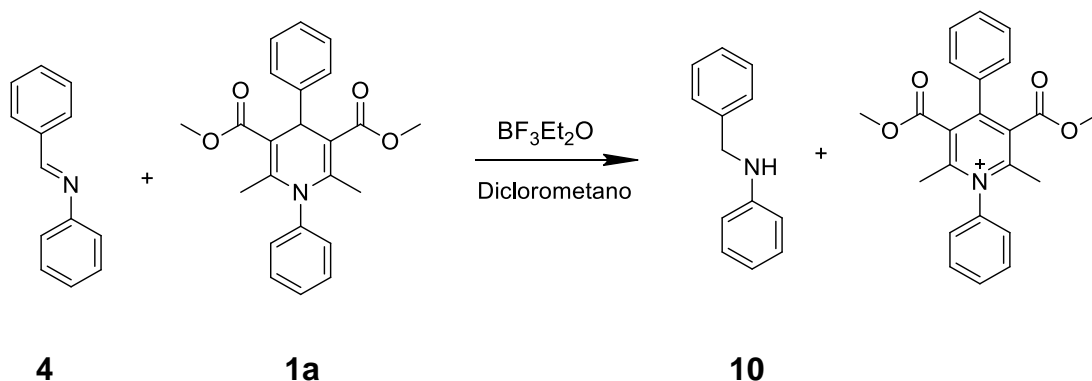
A primeira tentativa de redução imina **4** (*N*-benzilidenoanilina) foi feita nas mesmas condições de oxidação da 1,4-difenil-di-hidropiridina **1a**, descrita por Guanaes (2015). Para isso, 0,5 mmol de *N*-benzilidenoanilina foi misturado em 5 mL de diclorometano. Em seguida, 0,5 mmol da di-hidropiridina **1a** foram adicionados à mistura. A atmosfera do balão foi trocada por argônio e 1,5 mmol de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ foi adicionado e o balão foi mantido a 0°C em banho de gelo. A reação foi acompanhada por TLC durante 5 horas. A mesma reação foi feita em atmosfera não inerte. Nenhum produto que correspondesse ao padrão **10** foi encontrado. Dessa forma, modificações no meio reacional foram feitas.

O primeiro parâmetro modificado foi a temperatura de reação. As mesmas condições reacionais foram feitas, mas a reação processou-se em temperatura ambiente. Nessas condições pôde-se observar a formação de produto esperado (*N*-benzil-*N*-fenilamina, composto **10**), proveniente da redução da imina, com um rendimento de 14%. Para verificar a influência da presença de oxigênio no meio reacional, uma reação sem atmosfera inerte foi produzida, esta com um rendimento de 9%. Entretanto, problemas na execução da reação poderiam ter interferido no rendimento. Para confirmação dos resultados, as reações foram refeitas, agora em 24 horas, e ambas exibiram um rendimento de 10%. Dessa forma, conclui-se que a atmosfera inerte, nessas condições, não se mostrou um parâmetro importante para a reação. Esses resultados encontram-se resumidos na Tabela 3.

A formação do produto **10** foi confirmada através do espectro de RMN^1H . O simpleto em 8,42 ppm que corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono sp^2 desaparece e, por consequência, aparece um simpleto em 4,33 ppm, que corresponde aos hidrogênios ligados ao carbono saturado da molécula. Observa-se, além disso, a

alteração na integração de 1 para 2 hidrogênios, confirmando a formação da amina. O espectro do produto do teste 1 está mostrada na Figura 37.

Tabela 3: Reações de redução da *N*-benzilidenoanilina (**4**) a *N*-benzil-*N*-fenilamina (**10**), na presença da 1,4-difenil-di-hidropiridina (**1a**) e BF₃Et₂O conduzidas, à temperatura ambiente.



Teste	<i>N</i> -Benzilidenoanilina (mmol) (4)	4-Fenil Di-hidropiridina (mmol) (1a)	BF ₃ Et ₂ O (mmol)	Atmosfera	Tempo (horas)	Rendimento
1	0,5	0,5	1,5	Argônio	24	14%
2	0,5	0,5	1,5	Ar	24	9%
3	0,5	0,5	1,5	Argônio	24	10%
4	0,5	0,5	1,5	Ar	24	10%

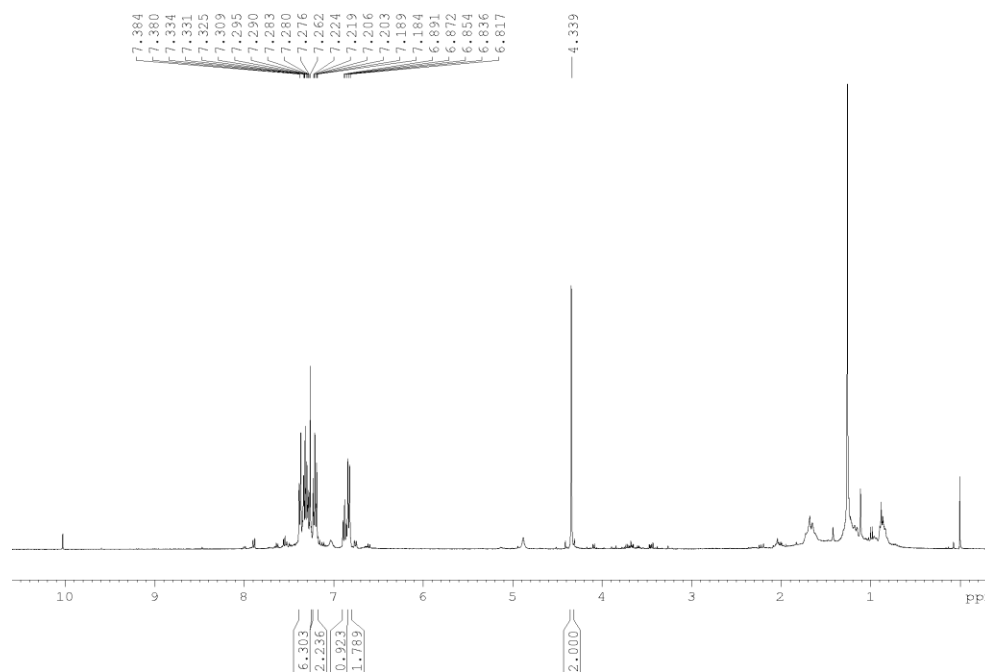


FIGURA 37: Espectro do produto *N*-benzil-*N*-fenilamina (**10**), obtido através da redução da *N*-benzilidenoanilina (**4**) pela 1,4-difenil-di-hidropiridina (**1a**).

Como o aumento da temperatura mostrou-se benéfico na geração do produto **10**, optou-se por aumentar a temperatura para 40°C, sendo essa a temperatura de refluxo do diclorometano. A reação não mostrou formação de produto nessas condições. A temperatura de refluxo pode ter evaporado todo o $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, pois ele é um ácido de Lewis muito volátil, e isso pode ser uma explicação do porque a reação não ter se processado.

Outras variações feitas no meio reacional foram: solvente, ácidos de Lewis, e quantidade de di-hidropiridina. Durante a purificação foi possível observar que o consumo de di-hidropiridina foi baixo mesmo quando o produto foi formado e isso permitia sugerir que a reação entre a imina e a di-hidropiridina não acontecesse em escala estequiométrica e sim em escala catalítica. Para verificar essa hipótese, foram feitas reações com 0,1 equivalentes de di-hidropiridina **1a**, porém foram observados apenas traços do produto.

Para tentar aumentar o rendimento da reação, foram associados $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ e ácido trifluoroacético (TFA), dois ácidos capazes de oxidar a 1,4-difenil-di-hidropiridina (**1a**), como descrito por Guanaes (2015). Essa associação foi elaborada baseando-se no mecanismo descrito para a redução de iminas através da ativação por um ácido de Bronsted-Lowry (MARCELLI, 2011). Numa primeira etapa, a imina seria protonada (aumentando assim o caráter eletrofílico do carbono adjacente ao nitrogênio). Em paralelo, a 1,4-difenil-di-hidropiridina sofreria oxidação na presença do $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, liberando um equivalente de H^+ e, por fim, a imina protonada sofreria o ataque pelo hidreto (proveniente da oxidação da 1,4-difenil-di-hidropiridina pelo $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$), formando assim a amina final. Porém, essa condição não foi adequada para a formação da amina **10**. Este mecanismo está ilustrado na Figura 38.

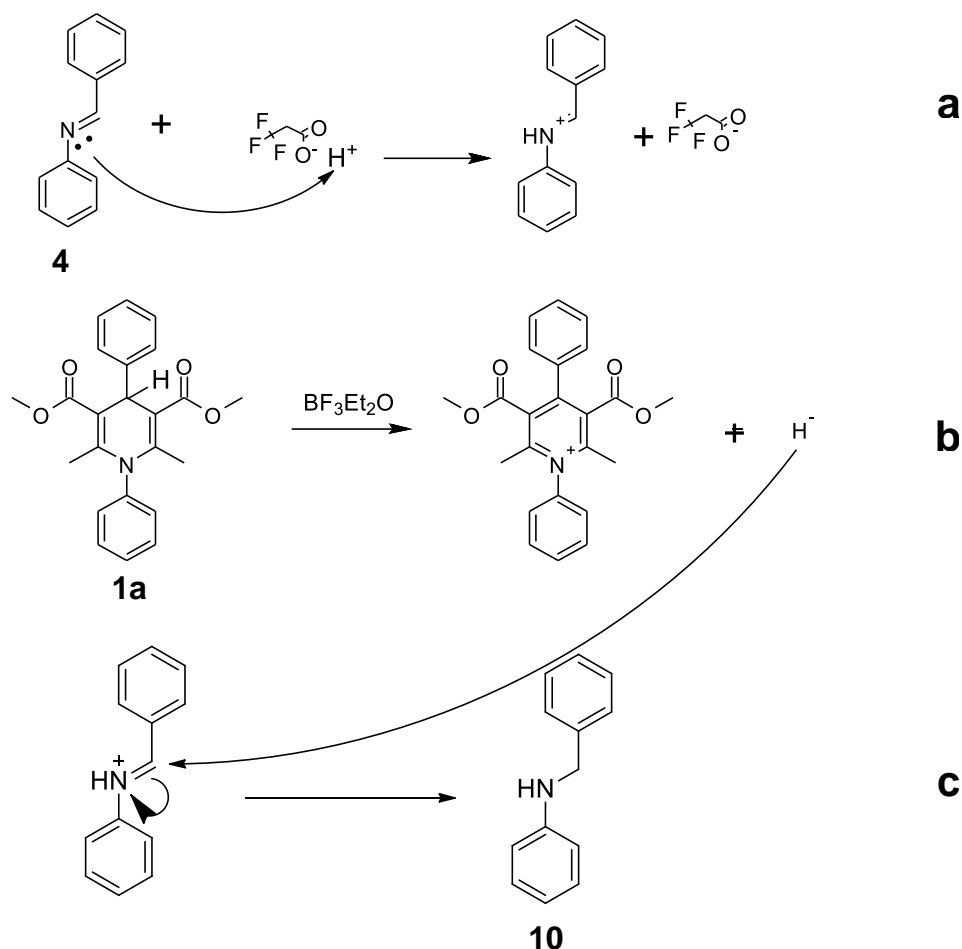


FIGURA 38: Possível representação da redução de iminas no presente estudo. **a** – etapa de protonação da imina **4** pelo ácido trifluoroacético; **b** – Oxidação da 4-difenil di-hidropiridina **1a** pelo $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ e a formação de íons hidreto. **c** – ataque do hidreto na imina protonada e formação da amina **10** correspondente.

Diversas reduções mediadas pelo éster de Hantzsch foram descritas utilizando ácido fosfórico substituído, sendo esses substituintes variáveis (CONNON, 2007; MARCELLI, 2011). Esse ácido seria então responsável por protonar a imina e ativar a insaturação. Baseados nesse mecanismo foram também associados dois ácidos de Bronsted-Lowry, sendo eles o ácido trifluoroacético (TFA) e o ácido fosfórico (H_3PO_4), sendo que o ácido fosfórico seria responsável por ativar a imina **4** e o ácido trifluoroacético por oxidar a 1,4-difenil-di-hidropiridina **1a**, entretanto essa reação também não foi eficiente.

As reduções de iminas na presença de di-hidropiridinas são reportadas com a utilização de outros ácidos de Lewis, como ZnCl_4 , $\text{Mg}(\text{ClO})_4$, FeCl_3 (STEEVENS; PANDIT, 1983; LIU et al., 2007), e também com ácidos de Bronsted-Lowry, como HCl e

H₃PO₄, TFA (ITOH et al., 2002, 2004; ROSSI et al., 2014). Essas reações são também realizadas em THF anidro, dessa forma foram testadas reações mudando o ácido de Lewis e usando THF anidro como solvente, porém, em nenhuma das condições testadas foi formado produto. A Tabela 4 traz o resumo das reações discutidas.

Tabela 4: Reações para redução da imina, utilizando diferentes ácidos de Lewis, variando o solvente e quantidade de 1,4-difenil-di-hidropiridina.

Teste	N Benzilidenoanilina (eq)	4 difenil Dihidro piridina (eq)	BF ₃ Et ₂ O (eq)	Mg(ClO) ₄ (eq)	AlCl ₃ (eq)	TFA (eq)	HCl (mol%)	H ₃ PO ₄ (mol%)	Temperatura	Solvente	Atmosfera	Tempo (h)	Produto
1	1	0,1	0,3	-	-	-	-	-	RT	CH ₂ Cl ₂	Inerte	3	Traços
2	1	0,1	0,3	-	-	-	-	-	RT	CH ₂ Cl ₂	Normal	3	Traços
3	1	0,1	0,3	-	-	-	-	-	RT	THF	Normal	5	Traços
4	1	0,1	0,3	-	-	-	-	-	RT	THF	Inerte	5	Traços
5	1	0,1	0,3	-	-	0,3	-	-	RT	CH ₂ Cl ₂	Normal	3	NR
6	1	0,1	-	-	-	5	-	-	RT	CH ₂ Cl ₂	Normal	24	NR
7	1	0,1	-	-	-	0,75	-	10	RT	CH ₂ Cl ₂	Normal	2	NR
8	1	0,1	-	-	-	0,75	-	10	RT	CH ₂ Cl ₂	Normal	2	NR
9	1	0,2	0,6	-	-	-	-	-	RT	CH ₂ Cl ₂	Normal	24	Traços
10	1	1	-	1,1	-	-	-	-	RT	THF	Normal	2	NR
11	1	1	-	-	1,1	-	-	-	RT	THF	Normal	2	NR
12	1	1	-	-	-	1	-	-	RT	CH ₂ Cl ₂	Normal	4	NR
13	1	1	-	-	-	-	-	10	RT	CH ₂ Cl ₂	Normal	24	NR
14	1	1,1	-	-	-	-	1	-	RT	THF	Normal	2	NR

Durante as reações em diclorometano foi observada a formação de um precipitado que, quando particionado em solução de HCl 1 mol/L, revelava ser a 1,4-difenil-di-hidropiridina (**1a**). Esse precipitado foi observado sempre na presença de BF₃Et₂O. A presença desse precipitado era prejudicial para a reação, pois a di-hidropiridina quando precipitada não estava mais disponível para reagir. Outras alternativas foram estudadas para minimizar esse problema. A primeira alternativa foi alterar a ordem de adição dos reagentes e a segunda foi adicionar uma solução de BF₃Et₂O gota a gota no decorrer da reação.

Para verificar a primeira alternativa, 0,5 mmol equivalentes de imina foram adicionados a 5 mL de diclorometano, seguindo-se da adição de 1,5 mmol de BF₃Et₂O. A mistura reacional foi visualmente acompanhada para verificar se havia formação de algum precipitado entre a imina e o BF₃Et₂O e só então 0,5 mmol de di-hidropiridina foram adicionados. A análise por TLC, mostrou a formação de produto, porém após a

purificação o produto foi obtido com 2% de rendimento. Essa reação foi refeita, mas não se mostrou reprodutiva.

Para a reação onde o $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ foi adicionado gota a gota foram misturados 0,5 mmol de imina e 0,5 mmol de di-hidropiridina **1a** e foi adicionada lentamente uma solução de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ 1 mol/L, até o primeiro sinal de turvação. As adições foram feitas com intervalo de 30 minutos. O volume adicionado variou entre 1,6 a 1,8 mL, o que corresponde a 1,6 e 1,8 mmol de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$. Depois de adicionado, a reação foi mantida por 12 horas. Essa reação também mostrou por CCD a formação do produto, porém a purificação por coluna cromatográfica de sílica revelou um rendimento de 6%.

Durante as purificações em coluna de sílica gel, a imina que não havia reagido era visualizada nas placas de CCD mas não era recuperada na coluna cromatográfica e isso poderia indicar que os compostos não estavam sendo devidamente eluídos da coluna, prejudicando, portanto, o rendimento. A hipótese levantada foi de que os compostos nitrogenados estivessem ligados ao $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, formando uma espécie química que ficasse adsorvida na sílica, por ser uma fase estacionária polar, e impedindo que a fase móvel os eluísse. Dessa forma, uma etapa foi adicionada antes da purificação, que foi o particionamento com solução de hidróxido de amônio 10% (v/v), com a finalidade de deixar todos os componentes da reação na sua forma de base livre. Essa etapa melhorou muito a visualização da reação na CCD. Outra modificação importante foi a substituição da sílica gel por alumina como fase estacionária. Por ter um caráter neutro a alumina não adsorve os compostos presentes na reação tão fortemente quanto a sílica gel.

A formação dessas espécies químicas pôde ser melhor observada através da visualização da placa de CCD em câmara de luz ultravioleta. A mistura de imina e $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, na ausência de di-hidropiridina, formava uma mancha com o mesmo fator de retenção que o produto, porém sem revelar nos reveladores para aminas, como Dragendorff e ninhidrina. A mistura foi acompanhada durante 1 hora com o intuito de verificar se esse composto se dissociava, o que não aconteceu.

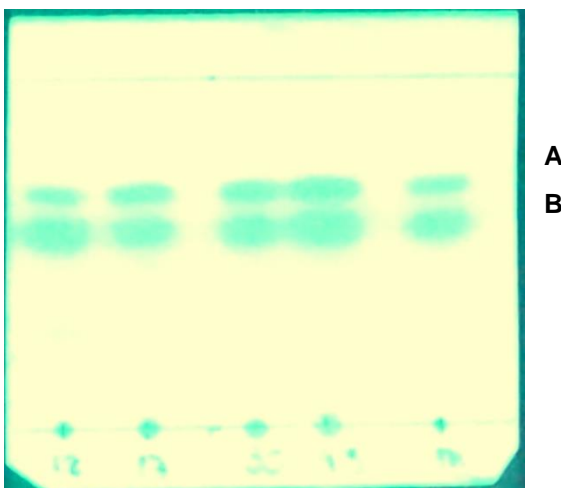


Figura 39: Cromatografia em camada delgada da mistura imina e $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$. A mancha **A** corresponde ao material inicial (imina) e a mancha **B** possui o mesmo RF do produto, mas sendo negativo para reveladores de aminas.

Com essa nova estratégia de purificação, a reação conduzida “gota a gota” foi refeita, pois a TLC dessa reação apresentava, visualmente, formação maior do produto. Apesar de mostrar uma melhora sensível em relação ao rendimento, a troca da fase estacionária foi importante para a recuperação do material inicial. A Tabela 5 mostra o resumo das reações testadas.

Tabela 5: Comparação entre reações purificadas com sílica e alumina.

	N-Benzilideno anilina (mmol) (4)	1,4-Difenil di-hidro piridina (mmol) (1a)	$\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}^*$ (mL)	$\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (mmol)	Tempo (h)	Purificação	Rendimento Bruto
1	0,5	0,5	1,85	1,85	20	Sílica	6%
2	0,5	0,5	1,8	1,8	20	Alumina	11% **
3	0,5	0,5	1,65	1,65	20	Alumina	3% **

* Solução de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ 1mol/L em diclorometano.

**Cálculo do rendimento por RMN ^1H 200MHz em CDCl_3 .

Devido ao insucesso das reações testadas com solventes apolares e solventes polares e apróticos, optou-se por utilizar etanol, um solvente polar e prótico que não havia sido testado até então. Metanol havia sido cogitado para a reação como forma de preservar os grupos metil éster da dihidropiridina, entretanto, devido a dificuldade de

solubilização da 1,4-difenil-di-hidropiridina (**1a**) neste solvente a quente optou-se pelo etanol, que tem um ponto de ebulição mais alto.

A solubilização de 188,7 mg de di-hidropiridina **1a** foi alcançada com 25 mL de etanol a 60°C, sendo a solubilidade deste composto em etanol de 7,5 mg/mL. Essa temperatura foi fixada para a condução da reação. Depois de solubilizada a dihidropiridina, 90,6 mg de imina foram adicionados, seguindo-se de 190 uL de BF₃Et₂O. A reação foi então mantida sob agitação por 5 horas a 60°C. Depois do particionamento da reação, a CCD mostrou a formação de uma mancha com mesmo RF do produto e que eram positivas no Dragendorff e ninhidrina. Para tentar aumentar o rendimento, duas reações adicionais foram feitas, com alteração apenas no tempo, uma com 8 horas de reação e outra com 24 horas. Pela visualização da TLC, o tempo de 24 horas foi fixado para a reação.



Figura 40: Comparação com o padrão da amina **10** (P) entre as reações de redução utilizando etanol como solvente: 8 horas e 24 horas. TLC feita depois do particionamento com NH₄OH 10% (v/v). Revelador Dragendorff.

Apesar da melhora em relação à coluna de sílica, não era possível separar o material inicial do produto por coluna cromatográfica, pois o fator de retenção dos dois compostos era muito próximo. Assim, optou-se pela purificação em TLC preparativa.

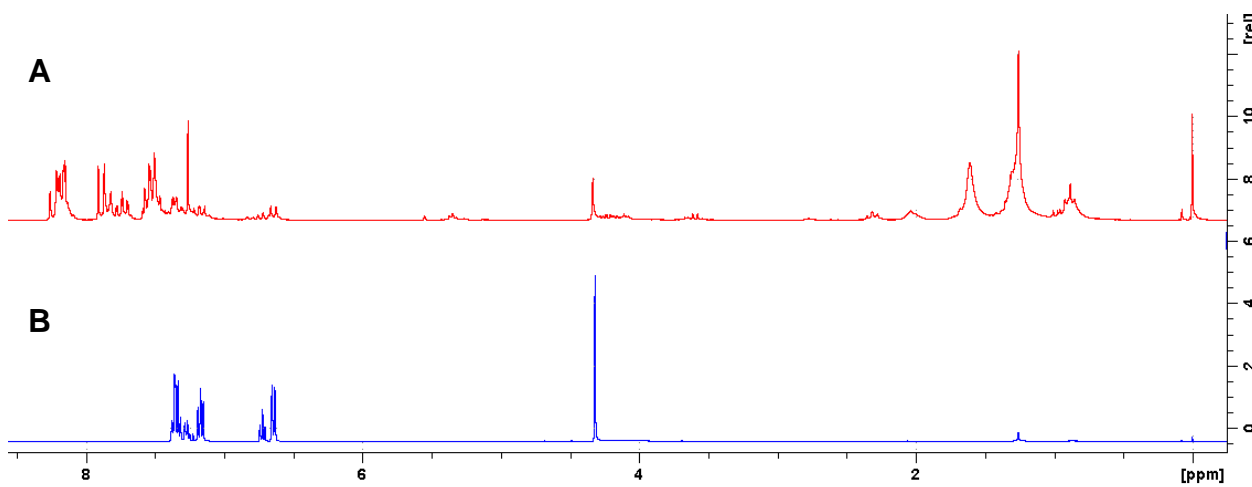
As melhores condições reacionais foram selecionadas para purificação em placa preparativa. Essas condições são mostradas na Tabela 6.

Tabela 6: Condições reacionais selecionadas para purificação em placa preparativa

Condição	4-difenil-di-Hidropiridina (mmol) (1a)	<i>N</i> -Benzilidenoanilina (mmol) (4)	BF ₃ Et ₂ O (mmol)	Solvente	Temperatura	Tempo (horas)
1	0,1	0,1	0,3	Etanol	60°C	24
2	0,1	0,1	0,3	Diclorometano	T.A	24

Para purificação em placa preparativa foram aplicados aproximadamente 20 mg de reação por placa utilizando mistura de ciclo-hexano:acetato de etila 9:1 como fase móvel e sílica fluorescente para visualização sob luz ultravioleta. As placas foram posteriormente raspadas nas regiões onde apareceram as bandas de interesse e o produto separado foi extraído com aproximadamente 50 mL de metanol.

A reação feita em etanol apresentou um rendimento de 44%, entretanto o produto não pode ser caracterizado. O espectro de RMN¹H mostrou sinais de produto e sinais adicionais na região dos hidrogênios aromáticos, mostrando que outro produto estava sendo formado e com o mesmo RF. A figura abaixo mostra a comparação dos espectros do produto padrão e do produto da reação.

Figura 41: Sobreposição dos espectros de RMN ¹H da condição 1 (A) e do padrão da amina **10** (B).

É possível observar a presença do produto na reação devido ao simpleto em 4,32 ppm, que corresponde aos 2 hidrogênios não aromáticos do produto, porém existem outros sinais que não são característicos da molécula. Por ser uma reação que

gera outros subprodutos difíceis de serem separados do produto principal, as condições reacionais utilizando etanol como solvente foram descontinuadas.

A condição 2 da Tabela 6 mimetiza a primeira reação em que se obteve o produto desejado porém, como a forma de purificação foi alterada, essa reação foi refeita para garantir que os rendimentos fossem comparáveis. O rendimento dessa condição foi de 14%. Essa condição foi mantida para a avaliação da capacidade redutora das demais di-hidropiridinas.

5.3 COMPARAÇÃO DO PODER REDUTOR DE DI-HIDROPIRIDINAS COM DIFERENTES PADRÕES DE SUBSTITUIÇÃO.

Os estudos sobre reações de redução envolvendo di-hidropiridinas utiliza, em sua maioria, a di-hidropiridina de Hantzsch mais comum, sendo que essa molécula não é substituída no N-1 nem no C-4 do anel di-hidropiridínico, sendo que a posição C-4 é aquela que fornece o hidreto responsável pela redução. Em diferentes estudos encontrados na literatura foram descritas redução de iminas, aminações redutivas e de insaturações envolvendo ligações carbono-carbono utilizando o éster de Hantzsch (ITOH et al., 2002, 2004, LIU et al., 2007, 2008, 2009; FANG et al., 2009). Poucos artigos exploram a capacidade redutiva de di-hidropiridinas substituídas, como é o caso da redução de uma carbonila por uma di-hidropiridina dissubstituída promovida por Li e Tanner em 1996. Até o momento não se tinha relatos sobre a redução de iminas com di-hidropiridinas substituídas.

Estudos termodinâmicos e voltamétricos exploraram a oxidação de di-hidropiridinas e determinaram que a presença de substituintes na molécula dificulta a saída do hidreto, o que justificaria o baixo rendimento encontrado nas reações utilizando a di-hidropiridina substituída no nitrogênio e no C-4 (**1a**) (CHENG et al., 2000; ARGUELLO et al., 2004; ZHU et al., 2013). Não há relatos na literatura sobre a capacidade redutiva de di-hidropiridinas com diferentes padrões de substituição frente a um substrato redutível.

Baseados na ausência de informações sobre este tipo de reação, outras di-hidropiridinas foram utilizadas para explorar as diferenças entre elas frente a *N*-benzilidenoanilina.

Para isso, outras 3 moléculas foram sintetizadas e foram testadas frente a imina que vinha servindo de substrato na condução do presente trabalho, a *N*-benzilidenoanilina (**4**). A Figura 42 resume as di-hidropiridinas utilizadas.

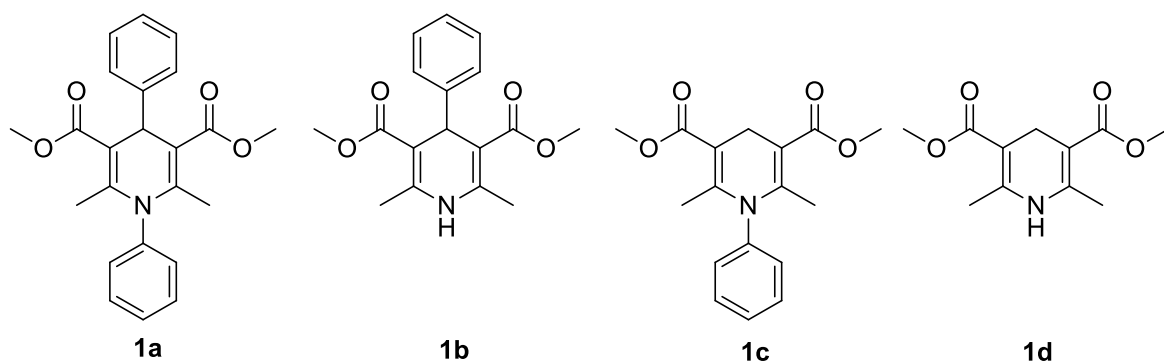


Figura 42: Estrutura de todas as di-hidropiridinas utilizadas para o estudo comparativo das capacidades redutivas frente a *N*-benzilidenoanilina (**4**).

As di-hidropiridinas foram submetidas a reação frente a *N*-benzilidenoanilina, como tentativa inicial de avaliar a redução. Nessa etapa foi avaliada a importância do excesso de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ na reação. A condição inicial utilizava 3 equivalentes desse ácido de Lewis, pois era a condição ideal para oxidação da 1,4-difenil-di-hidropiridina (**1a**), 1 equivalente da di-hidropiridina **1a** e 1 equivalente da imina **4**. Essa condição foi aplicada para as demais di-hidropiridinas, como mostra a tabela 7.

Tabela 7: Reações com diferentes di-hidropiridinas frente a *N*-benzilidenoanilina em diclorometano e 3 eq de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, temperatura ambiente.

Di-hidropiridina	Piridina (mg)	Rendimento Piridina (%)	Amina (mg)	Rendimento amina (%)
1a	15,5	41	2,6	14
1b	21,3	71	6,1	32
1c	28,7	-*	14,8	72
1d	21	94	13,1	66

*A piridina 1c não pode ser caracterizada por análise de massas

Para entender a importância do excesso de ácido de Lewis, foram feitas mais quatro reações contendo 1 equivalente de ácido. Os resultados estão expressos na Tabela 8.

Tabela 8: Reações com diferentes di-hidropiridinas frente a *N*-benzilidenoanilina (**4**) em diclorometano e 1 eq de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, temperatura ambiente.

Di-hidropiridina	Piridina (mg)	Rendimento Piridina (%)	Amina (mg)	Rendimento amina (%)
1a	19	50	5,1	27
1b	20,5	69	8,6	45
1c	28,3	-*	15,6	82
1d	17,9	80	13	68

*A piridina **1c** não pode ser caracterizada por análise de massas

A observação dos rendimentos da amina mostra que a diminuição do ácido foi benéfica para o rendimento, portanto a reação acontece com reagentes em proporção estequiométrica. Como a diminuição foi benéfica, mais uma tentativa foi feita, agora com ácido em proporções catalíticas, com 0,1 equivalente de ácido. A Tabela 9 resume os resultados obtidos.

Tabela 9: Reações com diferentes di-hidropiridinas frente a *N*-benzilidenoanilina em diclorometano e 0,1 eq de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, temperatura ambiente.

Di-hidropiridina	Piridina (mg)	Rendimento Piridina (%)	Amina (mg)	Rendimento amina (%)
1a	1	3	0	0
1b	24,6	82	1,3	7
1c	10,1	-*	4,1	21
1d	18,9	85	17,2	90

*A piridina **1c** não pode ser caracterizada por análise de massas

De modo geral, as reações não se processaram de maneira satisfatória ao se utilizar condição apresentada na Tabela 9. A única di-hidropiridina que apresentou um rendimento apreciável foi a não substituída (**1d**). Isso pode ser explicado por ela ser a DHP mais parecida com o éster de Hantzsch. A diferença reside no fato do Éster de Hantzsch possuir um grupamento etila na porção éster da molécula, enquanto que a DHP **1d** possui um grupamento metila nessa porção (figura 43). Também já existem relatados na literatura de reações com o Éster de Hantzsch utilizando ácidos de Lewis

em proporção catalítica (ITOH et al., 2004). Esse conjunto de fatos explica a discrepância de resultados entre as di-hidropiridinas.

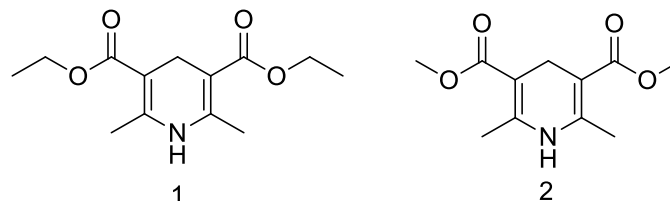


FIGURA 43: Comparação Éster de Hantzsch (1) e di-hidropiridina **1d** (2)

Através dos resultados apresentados nas tabelas, foi possível observar uma certa dependência da quantidade de ácido de Lewis entre as di-hidropiridinas substituídas comparadas com a não substituída. O uso de 3 e 1 equivalentes gerou bons rendimentos em todas as di-hidropiridinas, porém a diminuição para 0,1 equivalente foi benéfica apenas para a não substituída. Portanto, a não substituída pode ser considerada como mais facilmente oxidável (**1d**).

Quando considerou-se os resultados obtidos para as di-hidropiridinas substituídas (**1a**, **1b** e **1c**), a melhor condição para a redução da *N*-benzilidenoanilina foi a que utilizou 1 equivalente de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$. Nestas condições, a di-hidropiridinas que obteve o melhor resultado foi a **1c**, substituída apenas no nitrogênio. Essa é uma observação interessante devido a existência de artigos que afirmam que a presença de substituintes seria prejudicial para a oxidação de di-hidropiridinas (SRINIVASAN et al., 1982; LÓPEZ-ALARCÓN et al., 2004; ZHU et al., 2013). Talvez a presença do substituinte dificulte a oxidação quando estudado de maneira isolada (e isso pode até ser observado devido a uma necessidade maior de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ para a redução com DHPs substituídas), mas em condições de redução (em que a di-hidropiridina deve sofrer oxidação para que a reação se processe) a presença desses grupamentos gerou diferentes resultados em decorrência do número de substituintes e sua posição. A di-hidropiridina dissustituída (**1a**) gerou baixos rendimentos nas condições testadas. Já as di-hidropiridinas com apenas um substituinte apresentaram resultados melhores, mas neste caso a posição do substituinte foi mais importante, pois a C-substituída (**1b**) promoveu um rendimento de 45%, enquanto a *N*-substituída (**1c**) gerou um rendimento de 82%.

Neste trabalho podemos observar que, na condição que emprega 1 equivalente de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, a dihidropiridina **1c** (*N*-substituída) é, no mínimo, equivalente na capacidade de reduzir iminas, quando comparada com a **1d** (não substituída). Outro aspecto a ser observado é que a di-hidropiridina **1c** é mais parecida com o NADH, molécula endógena usada como modelo para esse tipo de reação, pois ambas são *N*-substituídas.

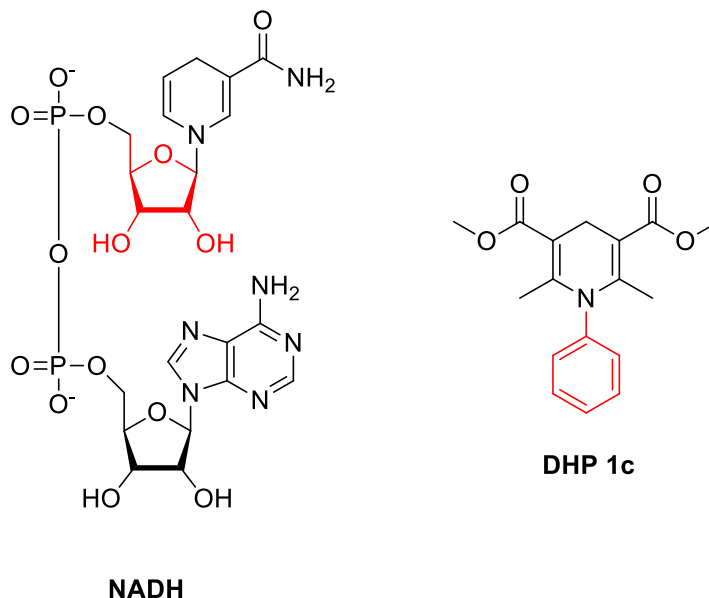


Figura 44: Paralelo entre a di-hidropiridina **1c** e a molécula da Nicotinamina Adenina Dinucleotídeo (NADH) com ênfase nos substituintes no nitrogênio.

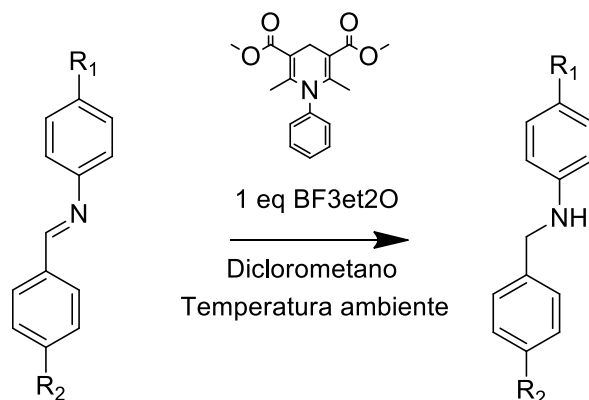
Com base nos resultados obtidos e devido à escassez de estudos envolvendo o uso de di-hidropiridinas substituídas como agentes redutores na literatura, a di-hidropiridina **1c** foi selecionada para os experimentos seguintes, os quais objetivaram a redução de iminas análogas à *N*-benzilidenoanilina.

5.4 INFLUÊNCIA DE SUBSTITUINTES DOADORES E RETIRADORES DE ELÉTRONS EM IMINAS NAS SUAS REDUÇÕES POR DI-HIDROPIRIDINAS.

Para a avaliação da interferência dos substituintes em iminas nas reações de redução foi utilizada a condição de 1 equivalente de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, 1 equivalente da di-

hidropiridina **1c**, 1 equivalente da imina em diclorometano, temperatura ambiente por 24 horas. O resultado das reações está apresentado na tabela 10.

Tabela 10: Rendimentos obtidos a partir da redução das aminas pela di-hidropiridina.



Iminas – **4** (R₁ – H, R₂ – H); **4a** (R₁ – H, R₂ – NO₂); **4b** (R₁ – NO₂, R₂ – H); **4c** (R₁ – H, R₂ – CH₃); **4d** (R₁ – CH₃, R₂ – H)

Aminas – **10** (R₁ – H, R₂ – H); **10a** (R₁ – H, R₂ – NO₂); **10b** (R₁ – NO₂, R₂ – H); **10c** (R₁ – H, R₂ – CH₃); **10d** (R₁ – CH₃,

Material inicial imina	Produto	Produto amina (mg)	Rendimento (%)
4	10	15.6	82
4a	10a	12.7	56
4b	10b	*N.D	*N.D
4c	10c	9.5	49
4d	10d	16.8	86

*N.D – não detectado

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 10, grupos retiradores de elétrons na posição mais próxima do nitrogênio (imina **4b**) prejudicam a redução, porém, quando este grupo está na posição mais distante do nitrogênio (imina **4a**), a reação se processa de maneira apreciável. Dessa forma, o grupo nitro, quando distante do nitrogênio, parece funcionar como um grupo ativador do carbono insaturado não aromático, aumentando seu caráter eletrofílico e facilitando o ataque do hidreto nessa posição. O contrário parece acontecer na outra posição, pois o grupo nitro parece atuar como um desativante nestas reações.

Grupos doadores de elétrons atuam de forma contrária. A imina contendo a metila mais próxima do nitrogênio (imina **4d**) parece ter um efeito ativador, enquanto que a metila mais próxima do carbono insaturado parece ter um efeito desativador (imina **4c**). Quando próxima do carbono insaturado não aromático, o grupo CH₃ parece

diminuir o caráter eletrofílico nesse carbono, aumentando a densidade eletrônica e dificultando a entrada do hidreto. Já na posição contrária, o par de elétrons do nitrogênio pode ficar mais disponível e capaz de receber um equivalente de H^+ para o término da reação.

Considerando as informações apresentadas neste trabalho é natural especular sobre a possível vantagem evolutiva da *N*-substituição na molécula do NADH, numa análise puramente química. É possível presumir que a *N*-substituição nessa molécula pode ser importante na modulação de sua ação nos meios biológicos. O fato da dihidropiridina não substituída precisar de condições catalíticas para reduzir os substratos torna o controle dessa reação mais difícil, pois diferentes metais poderiam servir como ácidos de Lewis (como é o caso do magnésio, já reportado na literatura como capaz de promover essa reação). A *N*-substituição e, conseqüentemente, a necessidade de quantidades estequiométricas do ácido de Lewis garantiriam que a reação ocorresse apenas quando a quantidade de catalizador for ideal, fazendo com que estas condições funcionem como um possível modulador no ambiente intracelular.

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia de redução de iminas com di-hidropiridinas substituídas e foi determinada a influência da presença de diferentes substituintes e de suas posições.

Conclui-se que a 1,4-difenil-di-hidropiridina (**1a**), substituída tanto no N-1 quanto no C-4, não é capaz de reduzir insaturações em enonas, enaminas e carbonilas, mas é capaz de reduzir iminas com baixos rendimentos. Outras di-hidropiridinas com apenas um substituinte (**1b** e **1c**) apresentaram resultados melhores, com destaque para a *N*-substituída (**1c**) que, na condição com 1 equivalente de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, foi capaz de reduzir a *N*-benzilidenoanilina com 82% de rendimento, superior ao rendimento da di-hidropiridina não substituída (**1d**).

Esses resultados contariam parcialmente o disposto na literatura de que a substituição seria prejudicial para a oxidação. Em reações de redução, em que a di-hidropiridina sofre oxidação, a presença de apenas um substituinte não se mostrou prejudicial, com destaque novamente para a di-hidropiridina *N*-substituída (**1c**). A presença de dois substituintes diminui a capacidade redutora das 1,4 di-hidropiridinas de maneira expressiva.

Na redução de iminas substituídas, a presença de um grupo retirador de elétrons próximo ao carbono insaturado favorece a redução, e quando próximo ao nitrogênio a reação é prejudicada. O contrário acontece com substituintes doadores de elétrons. A presença deste substituinte próximo ao carbono insaturado dificulta a redução, enquanto quando o mesmo encontra-se próximo do nitrogênio, há um favorecimento da redução.

7. REFERÊNCIAS

- ALLAIS, C.; GRASSOT, J.; RODRIGUEZ, J.; CONSTANTIEUX, T. Metal-Free Multicomponent Syntheses of Pyridines. **Chemical Reviews**, v. 114, p. 10829–10868, 2014.
- ARGUELLO, J.; NÚÑEZ-VERGARA, L. J.; STURM, J. C.; SQUELLA, J. A. Voltammetric oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines in protic media: Substituent effect on positions 3,4,5 of the heterocyclic ring. **Electrochimica Acta**, v. 49, n. 27, p. 4849–4856, 2004.
- AZIZI, S.; ULRICH, G.; GUGLIELMINO, M.; et al. Photoinduced Proton Transfer Promoted by Peripheral Subunits for Some Hantzsch Esters. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 119, p. 39–49, 2015.
- BRUCE, P. Y. **Organic Chemistry**. 2nd ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1998.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis**. 4th ed. New York: Kluwer Academic Publishers, 2002.
- CHE, J.; LAM, Y. Rapid and Regioselective Hydrogenation of α,β -Unsaturated Ketones and Alkylidene Malonic Diesters Using Hantzsch Ester Catalyzed by Titanium Tetrachloride. **Synlett**, v. 2010, n. 16, p. 2415–2420, 2010. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1258556>>. .
- CHENG, J.; LU, Y.; ZHU, X.; et al. Heterolytic and Homolytic N - H Bond Dissociation Energies of 4-Substituted Hantzsch Effect of One-Electron Transfer on the N - H Bond Activation Substantial research activities have been devoted in the past to the chemistry and biology of the Hantzsch di. , , n. 11, p. 3853–3857, 2000.
- CONNON, S. J. Asymmetric organocatalytic reductions mediated by dihydropyridines. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 5, n. 21, p. 3407–3417, 2007.
- DBH. Capítulo 6: tratamento medicamentoso. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 17, n. 1, p. 31–43, 2010.
- DESAI, N. C.; TRIVEDI, A. R.; SOMANI, H. C.; BHATT, K. A. Design, Synthesis, and

Biological Evaluation of 1,4-dihydropyridine Derivatives as Potent Antitubercular Agents. **Chemical Biology & Drug Design**, , n. 2, p. 1–8, 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/cbdd.12502>>. .

DUCATTI, D. R. B. **Hidrólise Ácida De Galactanas Para Produção De Oligossacarídeos E C -Glicosídeos : Semi- Síntese De N -Alquil E C -Dihidropiridina Hidrólise Ácida De Galactanas Para Produção De Oligossacarídeos E C -Glicosídeos : Semi- Síntese De N -Alquil E C -Dihidropi**, 2009. Universidade Federal do Paraná.

EDRAKI, N.; MEHDIPOUR, A. R.; KHOSHNEVISZADEH, M.; MIRI, R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 21–22, p. 1058–1066, 2009.

EISNER, U.; KUTHAN, J. Chemistry of dihydropyridines. **Chemical Reviews**, v. 72, n. 1, p. 1–42, 1972. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr60275a001>>. .

FANG, X. Q.; XU, H. J.; JIANG, H.; et al. A study on the reactions of NADH models with electron-deficient alkenes. A probe for the extreme of concerted electron-hydrogen atom transfer mechanism. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 3, p. 312–315, 2009. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.143>>. .

GARDEN, S. J.; WERNECK GUIMARÃES, C. R.; CORRÉA, M. B.; et al. Synthetic and Theoretical Studies on the Reduction of Electron Withdrawing Group Conjugated Olefins Using the Hantzsch 1,4-Dihydropyridine Ester. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 23, p. 8815–8822, 2003.

GHAFURI, H.; HASHEMI, M. M. One-pot reductive amination of aldehydes by the dihydropyridine in water. **Scientia Iranica**, v. 19, n. 6, p. 1591–1593, 2012. Elsevier B.V. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scient.2012.10.030>>. .

GUANAES, L. D. **Obtenção de Sais de Piridínio e Piridinas através da oxidação de Dihidropiridinas de Hantzsch**, 2015. Universidade Federal do Paraná.

Innovative Medicines Initiative. .Disponível em: <<http://www.imi.europa.eu/content/chem21>>. Acesso em: 20/4/2015.

ITOH, T.; NAGATA, K.; KURIHARA, A.; MIYAZAKI, M.; OHSAWA, A. Reductive amination of aldehydes and ketones by a Hantzsch dihydropyridine using scandium triflate as a catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 17, p. 3105–3108, 2002.

ITOH, T.; NAGATA, K.; MIYAZAKI, M.; et al. A selective reductive amination of aldehydes by the use of Hantzsch dihydropyridines as reductant. **Tetrahedron**, v. 60, n. 31, p. 6649–6655, 2004.

JEN, W. S.; WIENER, J. J. M.; MACMILLAN, D. W. C. New strategies for organic catalysis: The first enantioselective organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition [20]. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 40, p. 9874–9875, 2000.

LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; FERREIRA BATISTA, A. C.; CRUZ SILVEIRA, C. DA. “Green chemistry” - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003.

LI, X.; TANNER, D. D. A New Type of NADH Model Compound_Synthesis and Reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 19, p. 3275–3278, 1996.

LIU, Q.; LI, J.; SHEN, X. X.; et al. Hydrogenation of olefins using Hantzsch ester catalyzed by palladium on carbon. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 9, p. 1026–1028, 2009. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.12.062>>. .

LIU, Z. G.; LI, N.; YANG, L.; LIU, Z. L.; YU, W. ZrCl₄/Hantzsch 1,4-dihydropyridine as a new and efficient reagent combination for the direct reductive amination of aldehydes and ketones with weakly basic amines. **Chinese Chemical Letters**, v. 18, n. 4, p. 458–460, 2007.

LIU, Z. G.; NIU, X. Q.; YU, W.; YANG, L.; LIU, Z. L. Pd/C-catalyzed selective reduction of aromatic azides with Hantzsch 1,4-dihydropyridine. **Chinese Chemical Letters**, v. 19, n. 8, p. 885–888, 2008.

LÓPEZ-ALARCÓN, C.; SPEISKY, H.; SQUELLA, J. A.; et al. Reactivity of 1,4-Dihydropyridines Toward SIN-1 – Derived Peroxynitrite. **October**, v. 21, n. 10, p. 1750–1757, 2004.

MACMILLAN, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. **Nature**, v. 455, n. 7211, p. 304–308, 2008.

MARCELLI, T. Enantioselective Organocatalyzed Reactions I. In: R. Mahrwald (Ed.); . p.43–65, 2011. Milan: Springer Netherlands. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-3865-4>>. .

MAUZERALL, D.; WESTHEIMER, F. 1-Benzylidihydronicotinamide—a model for reduced DPN. **Journal of the American Chemical Society**, v. 77, n. 8, p. 2261–2264, 1955. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01613a070>>. .

PALIT, P.; ALI, N. Oral therapy with amlodipine and lacidipine, 1,4-dihydropyridine derivatives showing activity against experimental visceral leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 1, p. 374–377, 2008.

PELLISSIER, H. Asymmetric organocatalysis. **Tetrahedron**, v. 63, p. 9267–9331, 2007.

ROSSI, S.; BENAGLIA, M.; MASSOLO, E.; RAIMONDI, L. Organocatalytic strategies for enantioselective metal-free reductions. **Catalysis Science & Technology**, p. 2708–23, 2014. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2014/cy/c4cy00033a>>. .

RUEPING, M.; SUGIONO, E.; SCHOEPKE, F. R. Thieme chemistry journal awardees - Where are they now? Asymmetric bronsted acid catalyzed transfer hydrogenations. **Synlett**, , n. 6, p. 852–865, 2010.

SENA, M. M. **Estudos Visando à Síntese de Organocatalisadores do Tipo Sulfonilamidas / Uréias Quirais e a Síntese Diastereosseletiva de Amino ésteres Secundários Não Naturais via Reações de Ugi (U-5C-4CR), Mediada por Ácidos de Lewis**, 2012. Universidade de Brasília.

SEPEHRI, S.; SANCHEZ, H. P.; FASSIHI, A. Hantzsch-Type Dihydropyridines and Biginelli-Type Tetra- hydropyrimidines : A Review of their Chemotherapeutic Activities. , v. 18, n. 1, p. 1–52, 2015.

SILVA, E.; VARANDAS, P.; SILVA, A. Developments in the Synthesis of 1,2-Dihydropyridines. **Synthesis**, v. 45, n. 22, p. 3053–3089, 2013. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1338537>>. .

SILVA-FILHO, L.; LACERDA JÚNIOR, V.; CONSTANTINO, M.; SILVA, G. DA. Fast and Efficient Synthesis of Pyrano[3,2-c]quinolines Catalyzed by Niobium(V) Chloride. **Synthesis**, v. 2008, n. 16, p. 2527–2536, 2008.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's advanced organic chemistry**. 2001.

SOLOMONS, T. W. .; FRYHLE, C. . **Química Organica 1**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2001.

SRINIVASAN, R.; MEDARY, R. T.; FISHER, H. F.; NORRIS, D. J.; STEWART, R. The pyridinium-dihydropyridine system. Reduction potentials and the mechanism of oxidation of 1,4-dihydropyridines by a Schiff base. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 3, p. 807–812, 1982. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ja00367a026>>. .

STEEVENS, J. B.; PANDIT, U. K. Metal ion catalyzed reduction of imines by 3,5-diethoxycarbonyl 2,6-dimethyl- 1,4-dihydropyridine (Hantzsch Ester). **Tetrahedron**, v. 39, n. 8, p. 8–13, 1983.

STOUT, D. M.; MEYERS, A. I. Recent advances in the chemistry of dihydropyridines. **Chemical Reviews**, v. 82, n. 2, p. 223–243, 1982. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/cr00048a004>>. .

SUEKI, S.; TAKEI, R.; ZAITSU, Y.; et al. Synthesis of 1,4-Dihydropyridines and Their Fluorescence Properties. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 24, p. 5281–5301, 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ejoc.201402426>>. .

SWARNALATHA, G.; PRASANTHI, G. 1, 4-Dihydropyridines: A Multifunctional Molecule-A Review. **International Journal of ChemTech Research**, v. 3, n. 1, p. 75–89, 2011. Disponível em: <[http://www.sphinxesai.com/Vol.3No.1/chem_jan-mar11/pdf/CT=13\(75-89\) JMCT11.pdf](http://www.sphinxesai.com/Vol.3No.1/chem_jan-mar11/pdf/CT=13(75-89) JMCT11.pdf)>. .

TLC Visualization Reagents. **EMD Chemicals**, , n. V, p. 1–14, 2014. Disponível em: <http://lcso.epfl.ch/files/content/sites/lcso/files/load/TLC_Stains.pdf>. .

VYAS, D. J.; FRÖHLICH, R.; OESTREICH, M. Activation of the Si-B Linkage: Copper-Catalyzed addition of nucleophilic silicon to imines. **Organic Letters**, v. 13, n. 8, p.

2094–2097, 2011.

WADE, L. . **Organic Chemistry**. 7th ed. Prentice Hall, 2010.

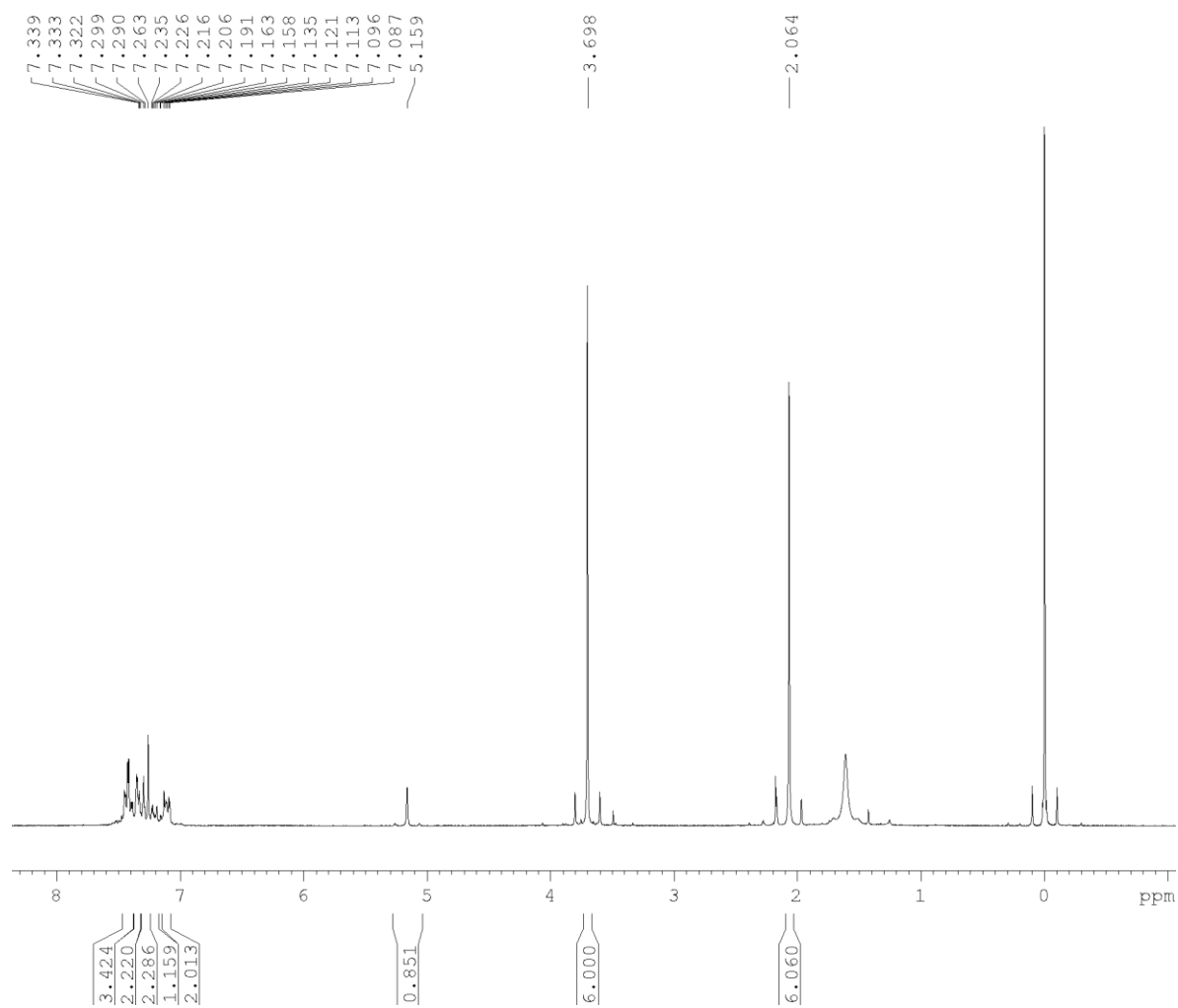
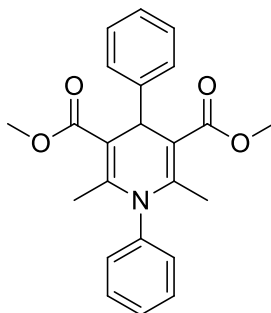
WETMORE, R. W.; BOYD, R. K.; ROY, R. J. LE. A theoretical investigation of the CH₂⁺ di-cation. **Chemical Physics**, v. 89, n. 3, p. 329–336, 1984. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0301010484850600>>. .

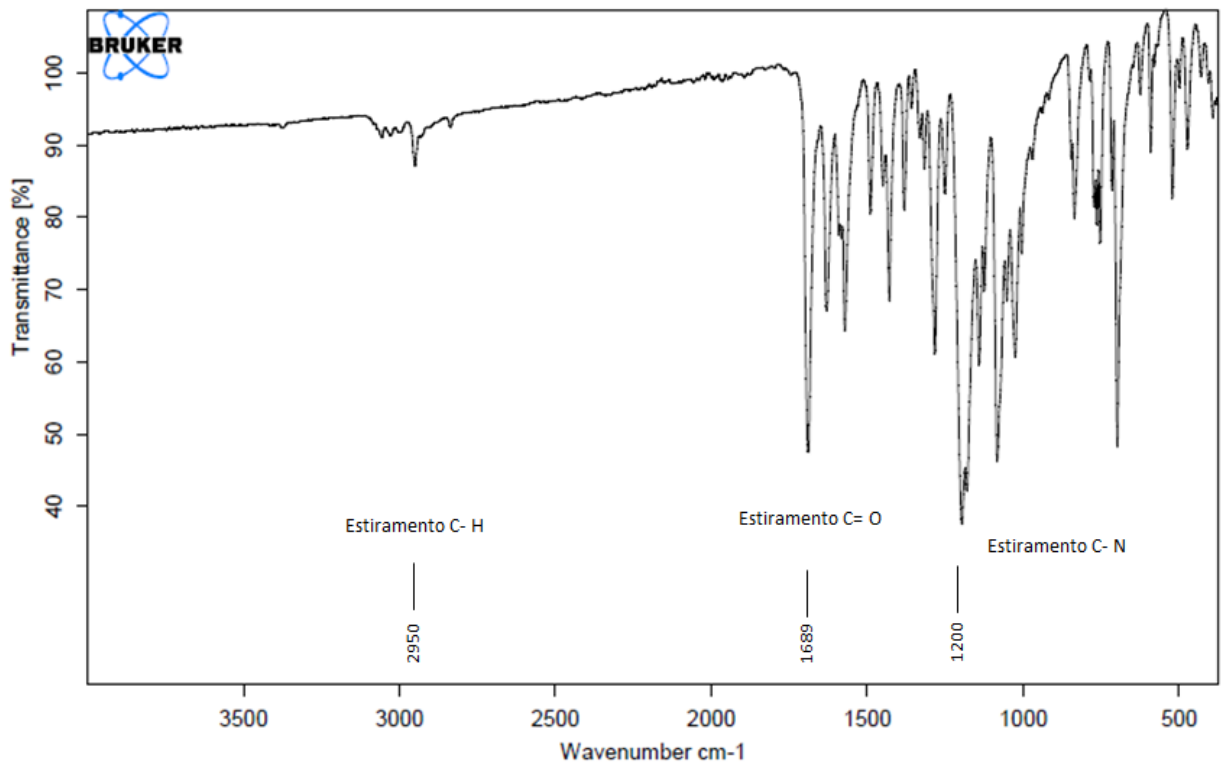
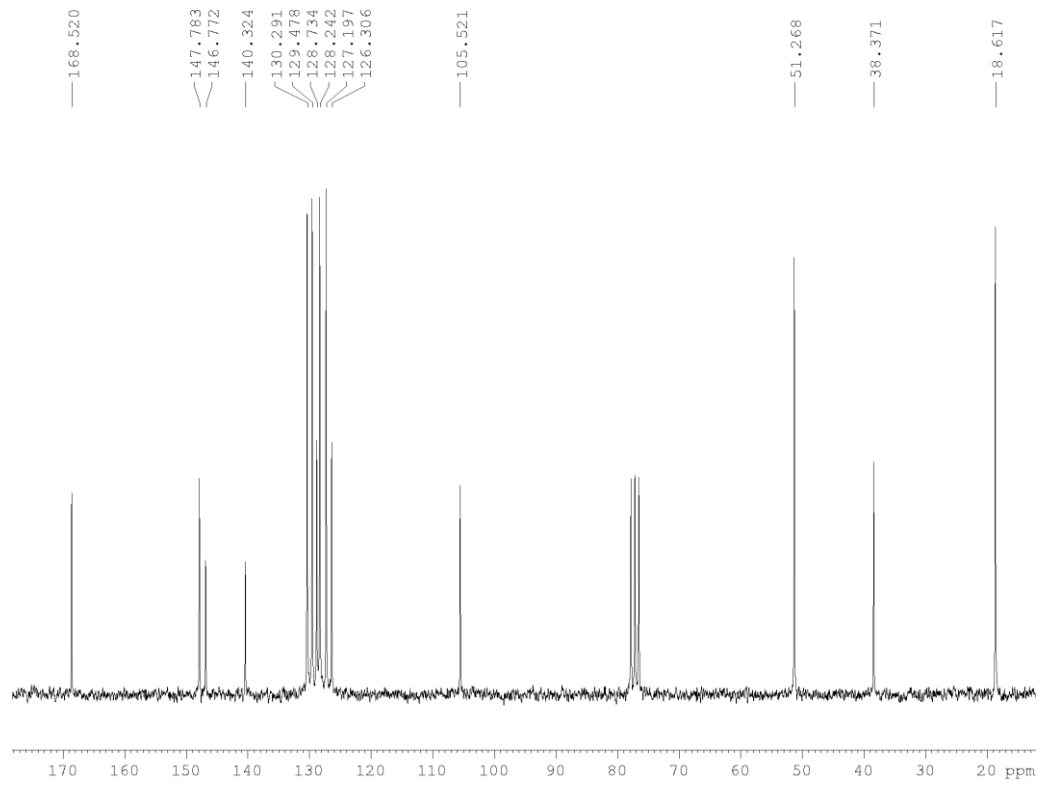
YANG, Y.-Q.; LU, Z. A Convenient Heterogeneous Reduction of Knoevenagel Product by Hantzsch Ester and Its Development into Reductive Alkylation of Malononitrile. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 32, n. 7, p. 650–653, 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cjoc.201400144>>. .

ZHU, X.-Q.; DENG, F.-H.; YANG, J.-D.; et al. A classical but new kinetic equation for hydride transfer reactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 36, p. 6071–6089, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917398>\n<http://xlink.rsc.org/?DOI=c3ob40831k>>. .

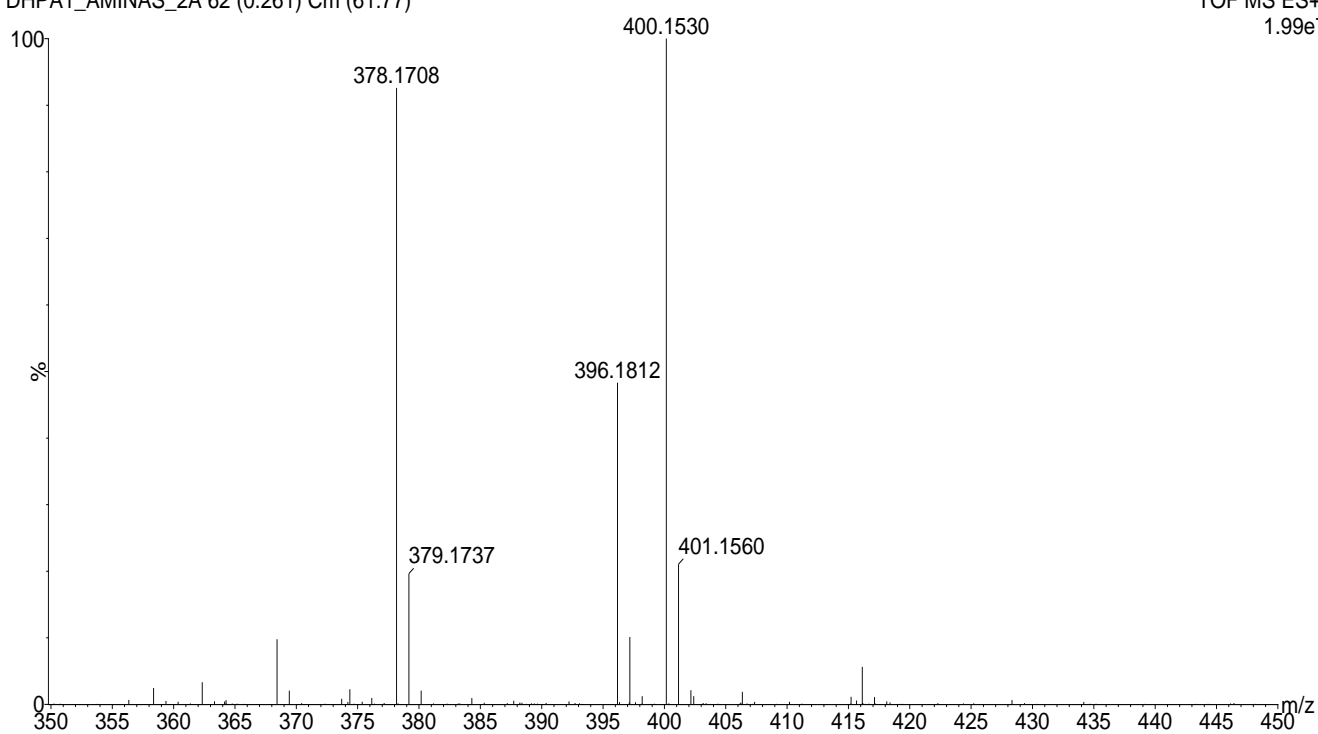
ANEXOS

ANEXO 1: CARACTERIZAÇÃO DA 2,6-DIMETIL-1,4-DIFENIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1a)

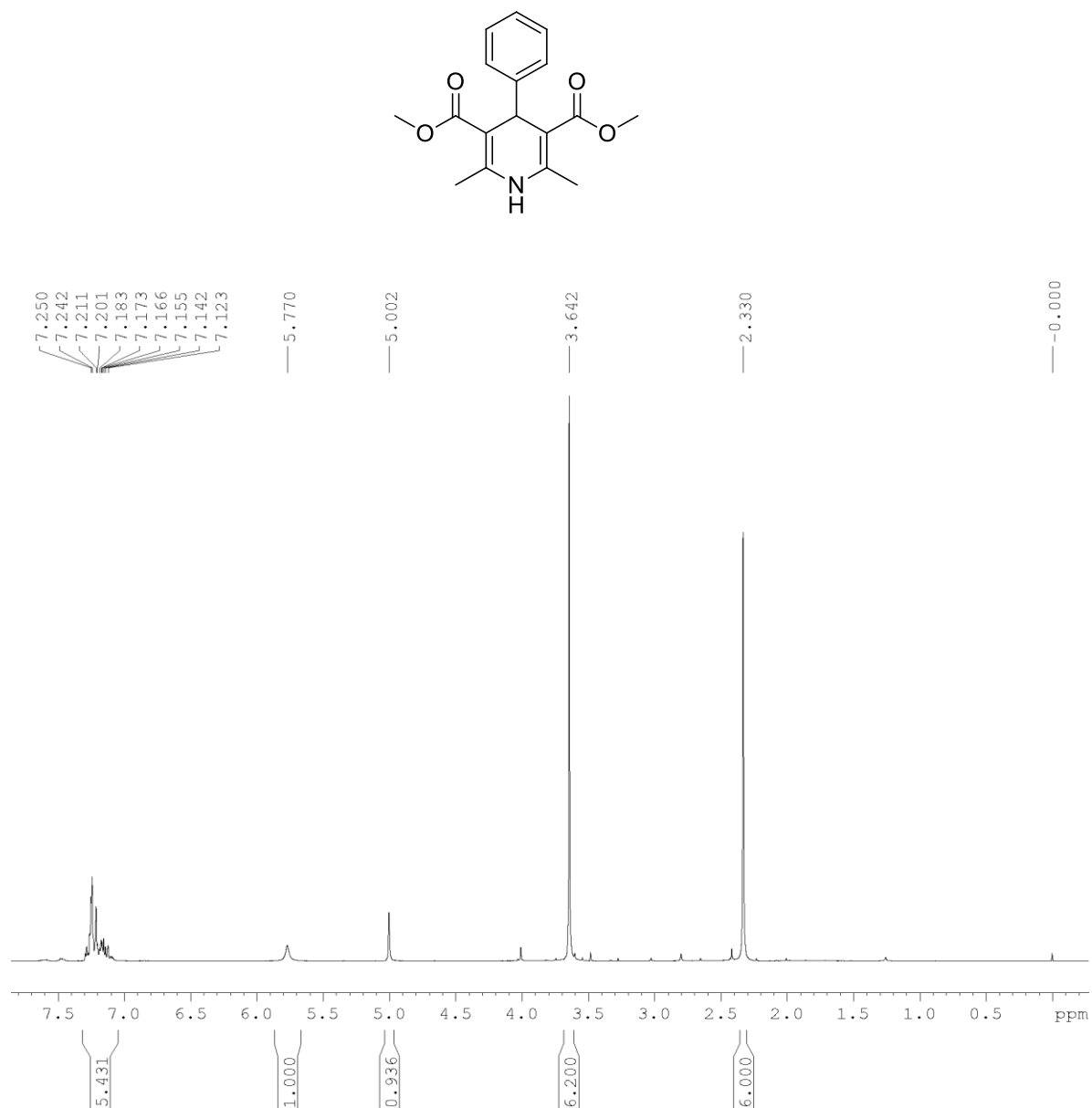


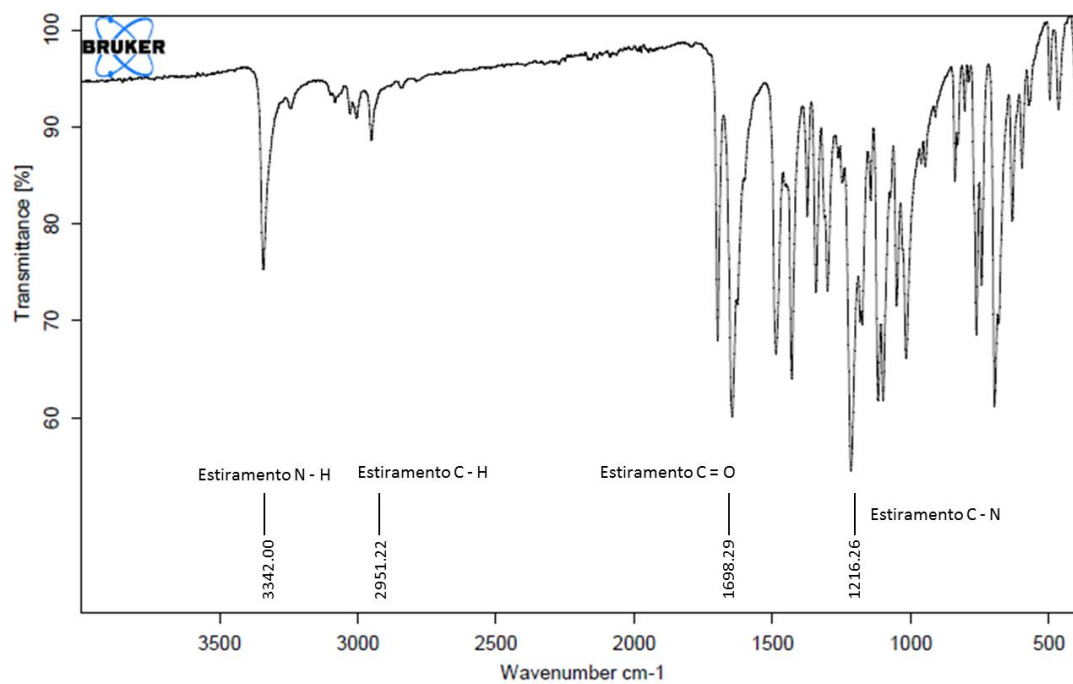
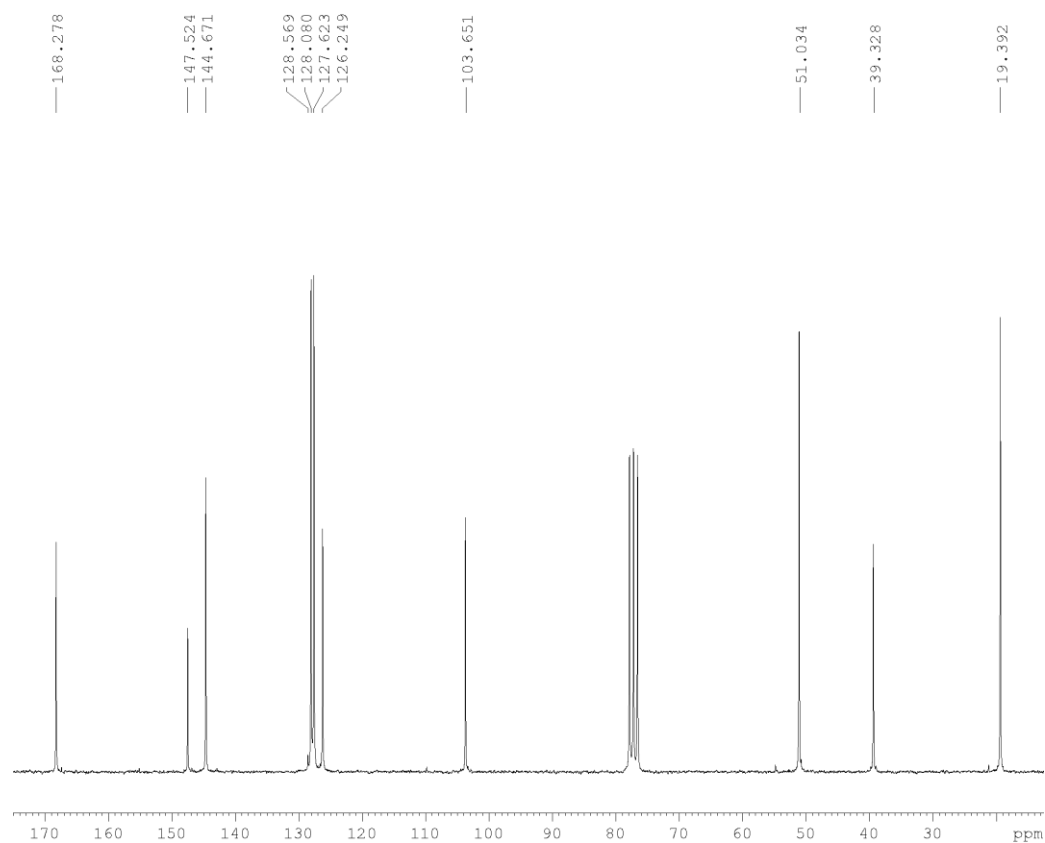


DHPA1_AMINAS_2A 62 (0.261) Cm (61:77)

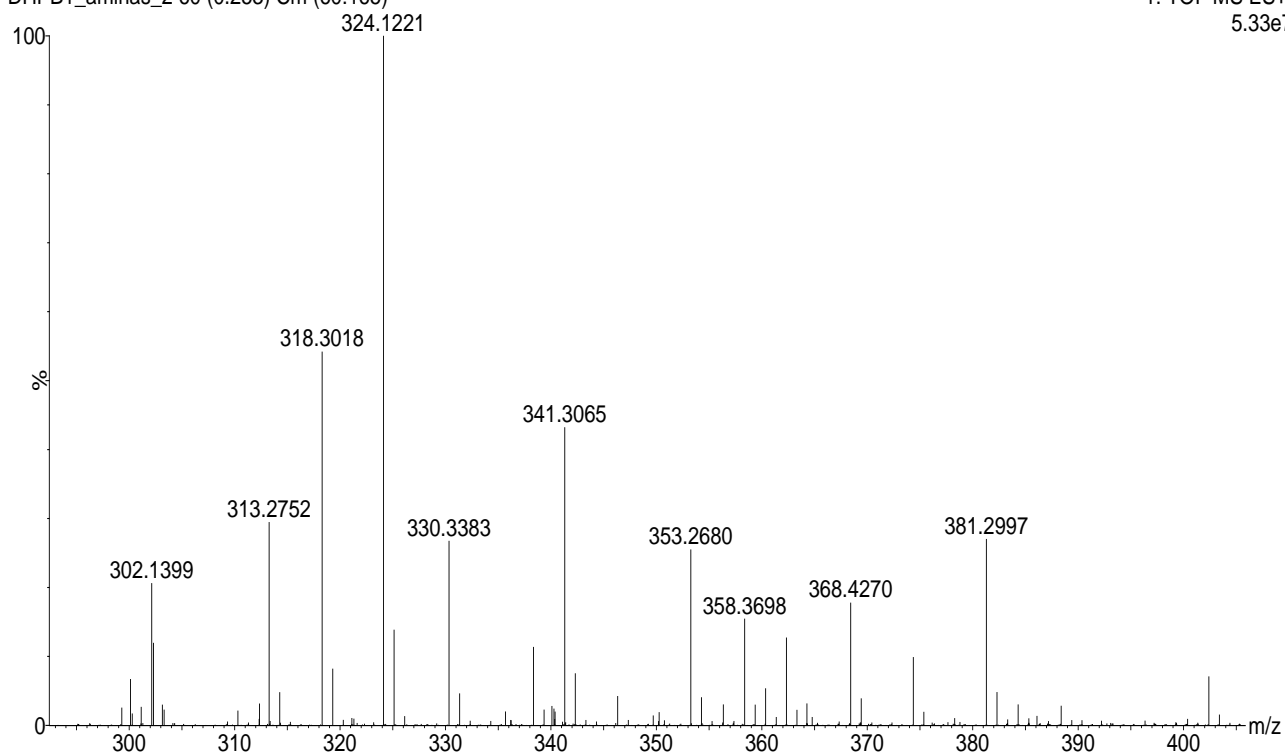
TOF MS ES+
1.99e7

ANEXO 2: CARACTERIZAÇÃO DA 2,6-DIMETIL-4-FENIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1b)

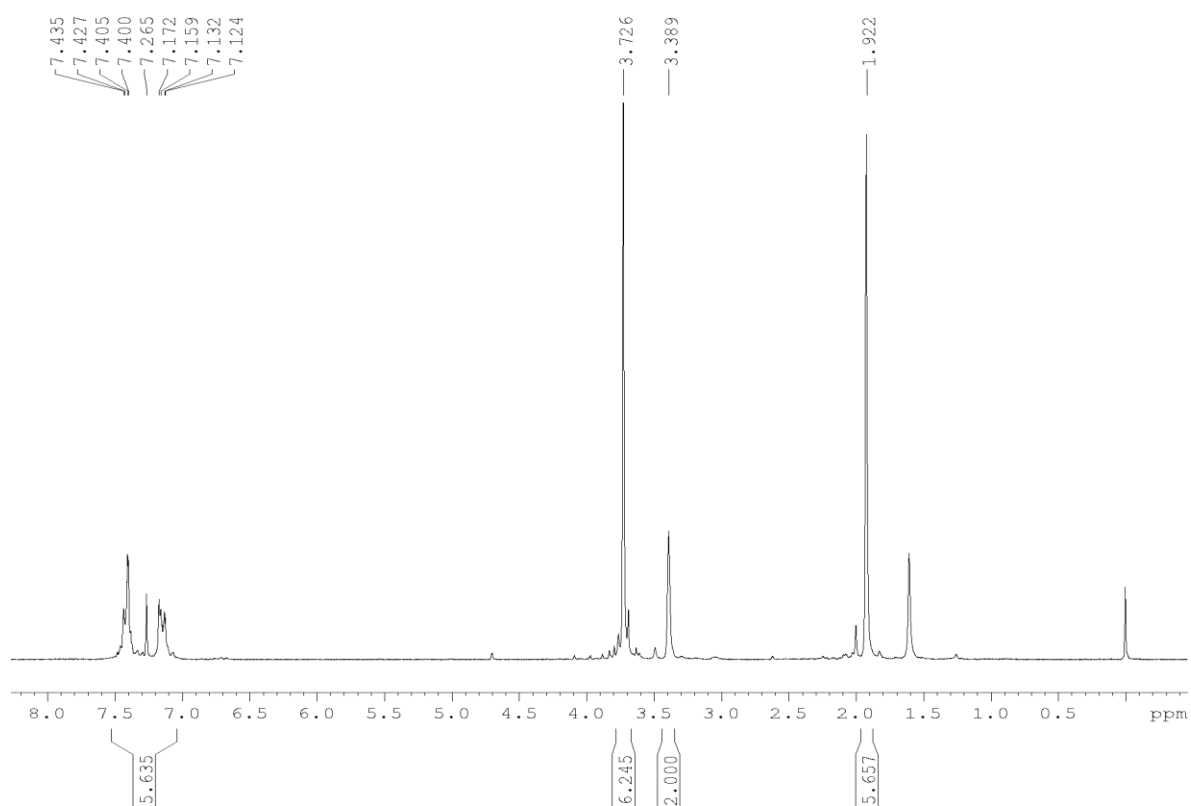
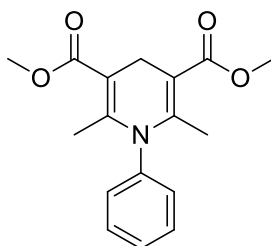


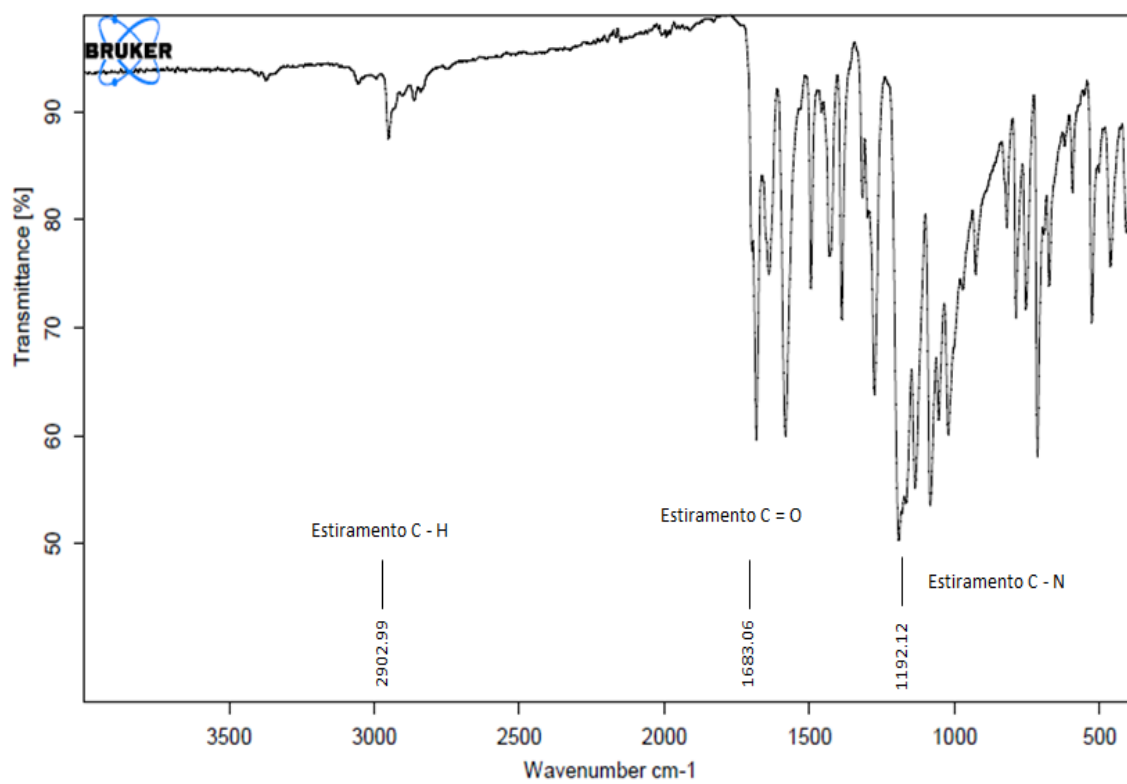
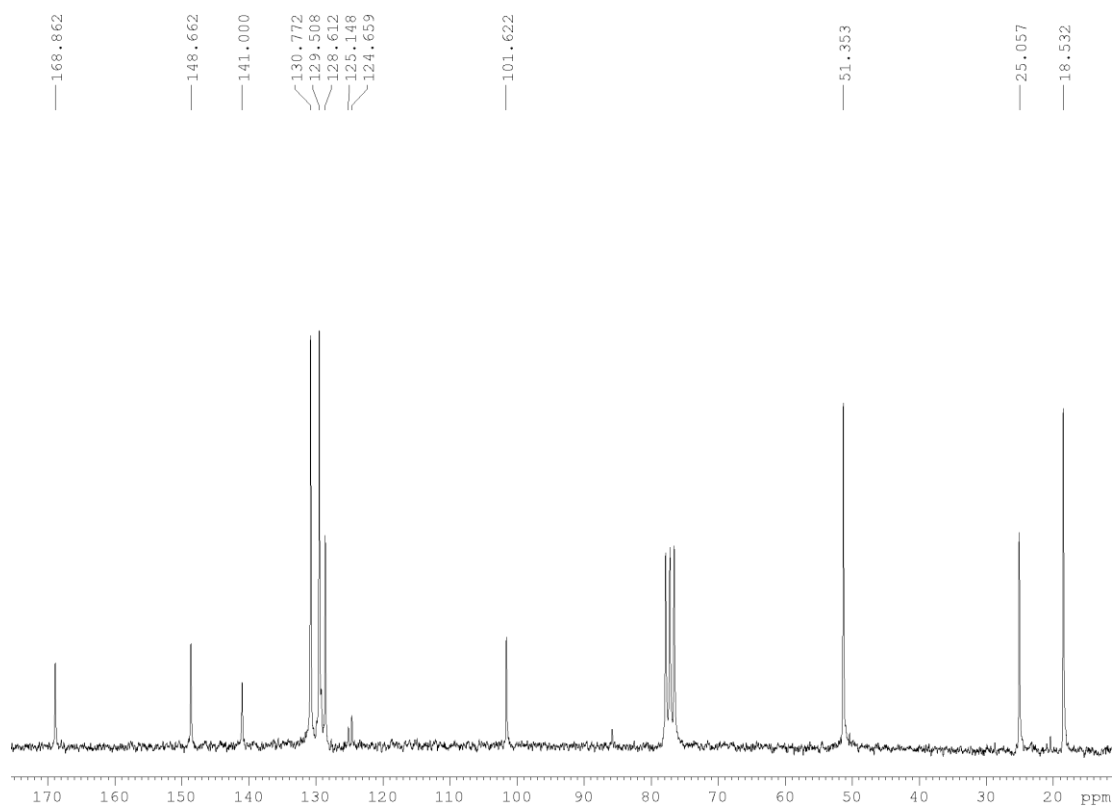


DHPB1_aminas_2 60 (0.253) Cm (60:165)

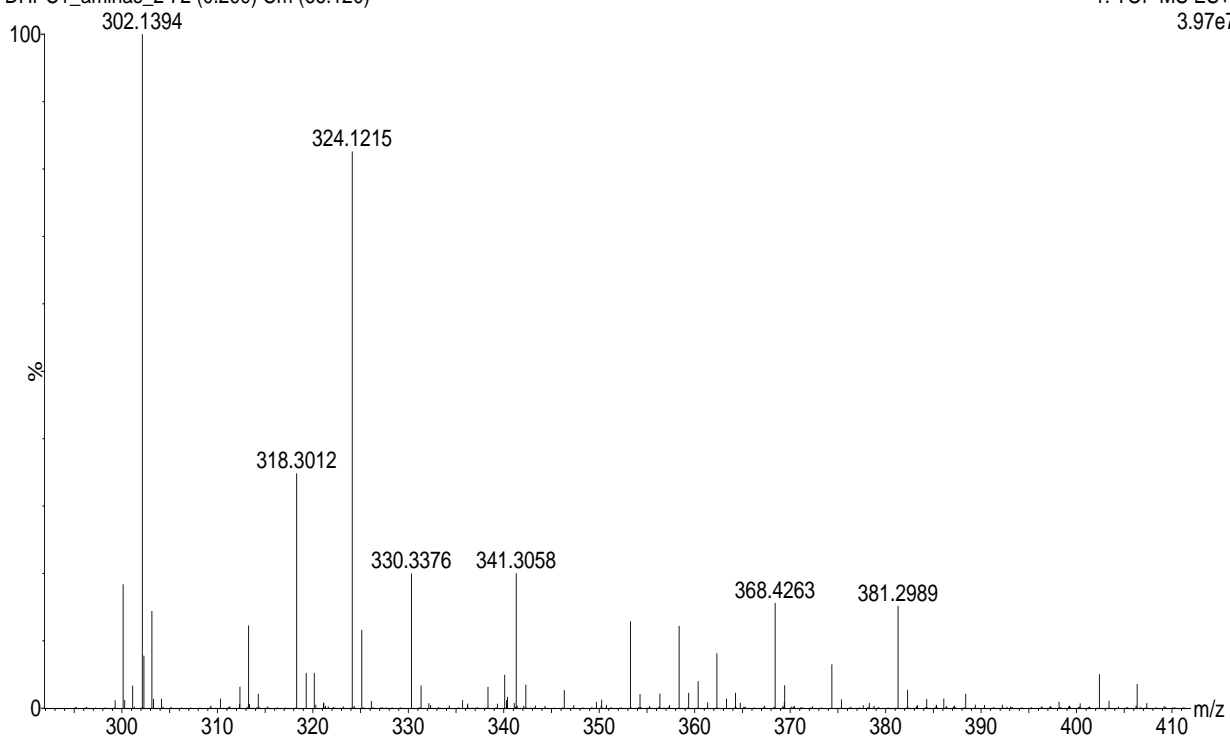
1: TOF MS ES+
5.33e7

ANEXO 3: CARACTERIZAÇÃO DA 2,6-DIMETIL-1-FENIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1c)

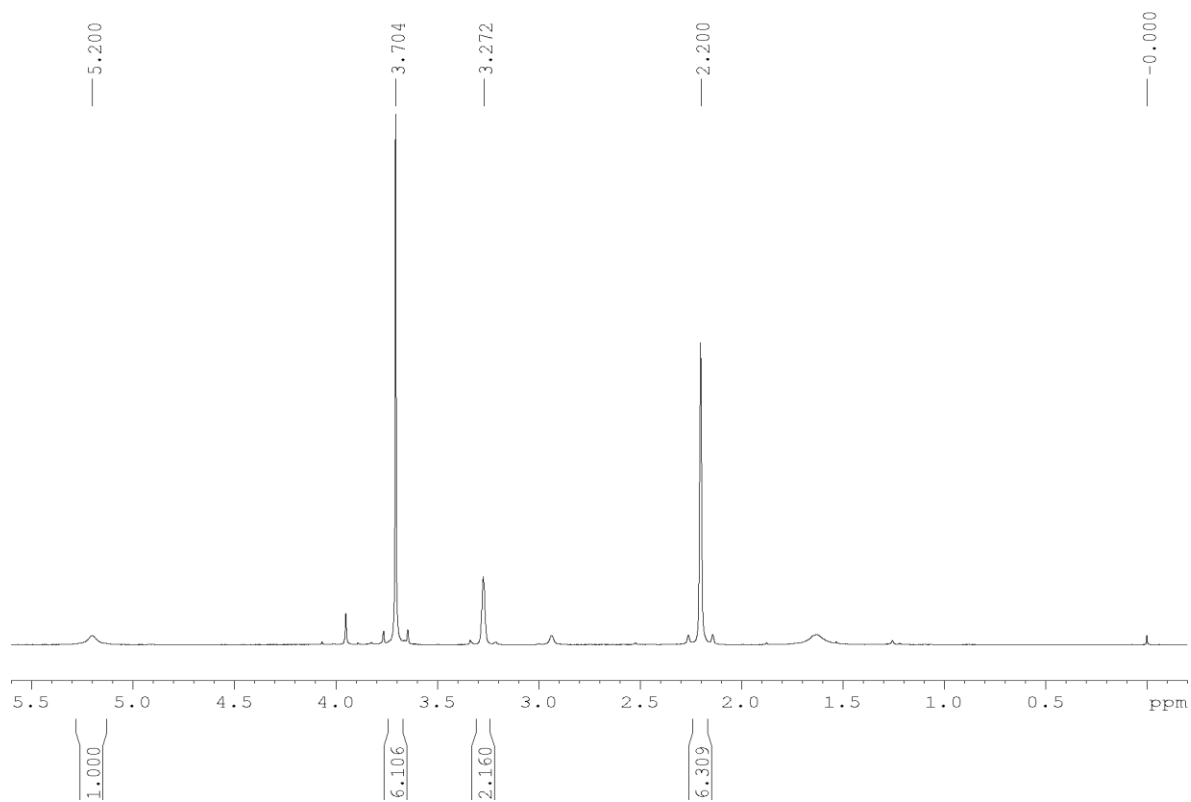
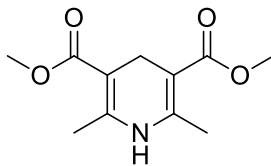


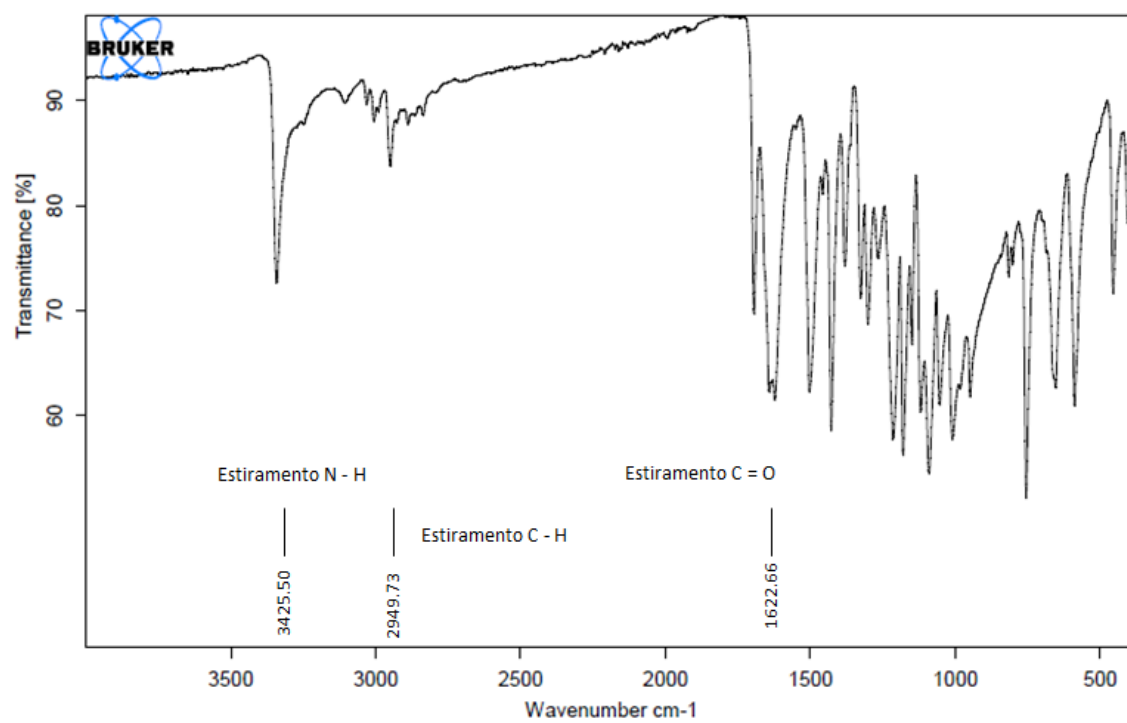
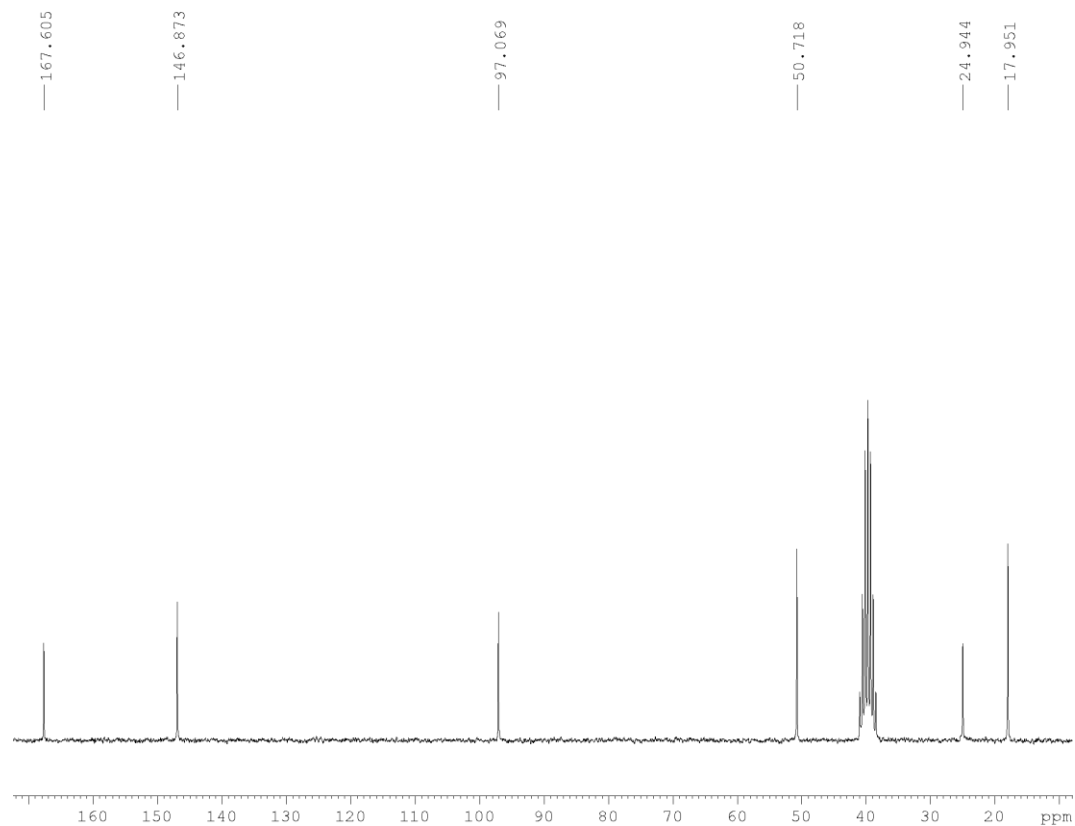


DHPC1_aminas_2 72 (0.299) Cm (66:120)

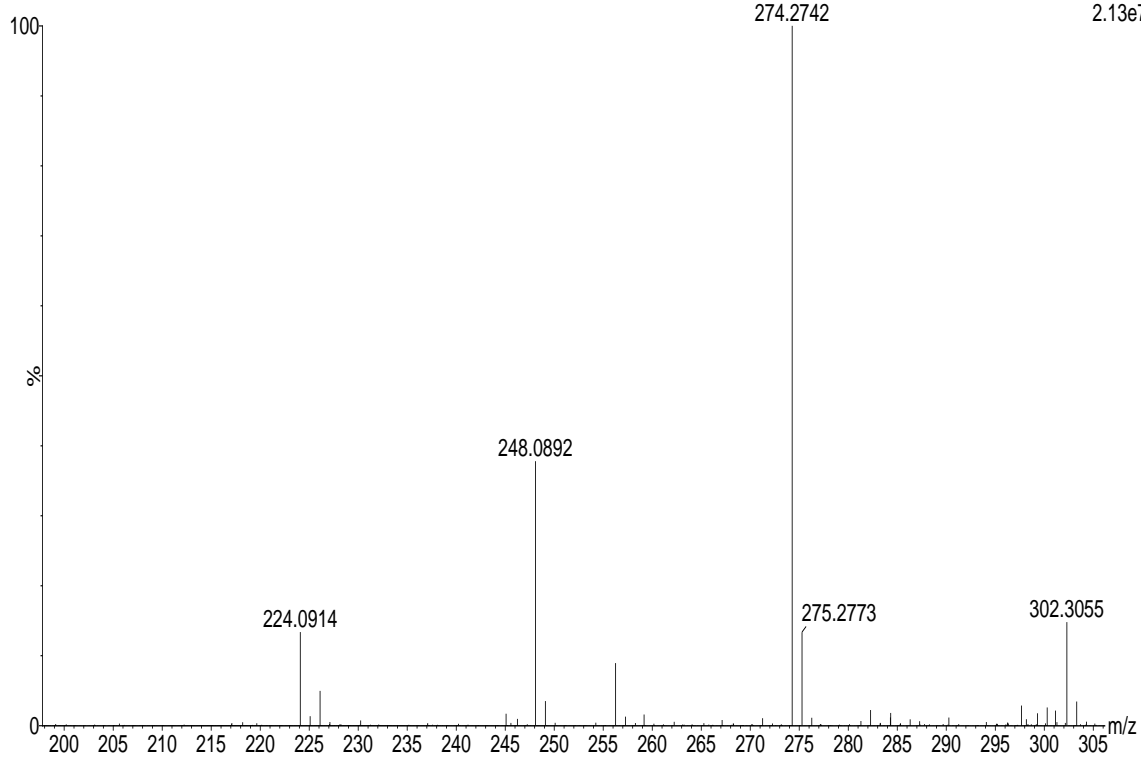
1: TOF MS ES+
3.97e7

ANEXO 4: CARACTERIZAÇÃO DA 2,6-DIMETIL-1,4-DIHDROPIRIDINA 3,5-DICARBOXILATO DE DIMETILA (1d)

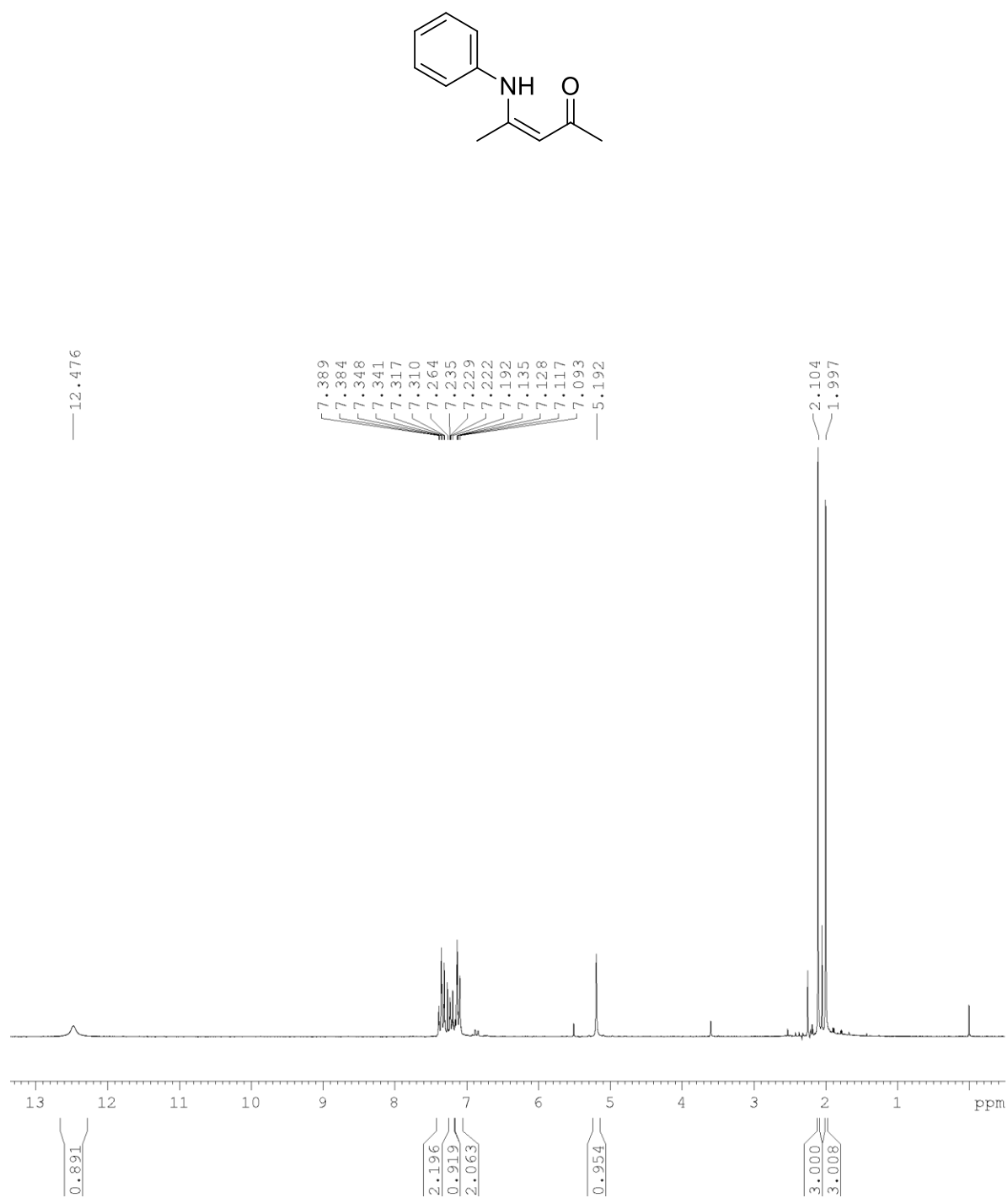


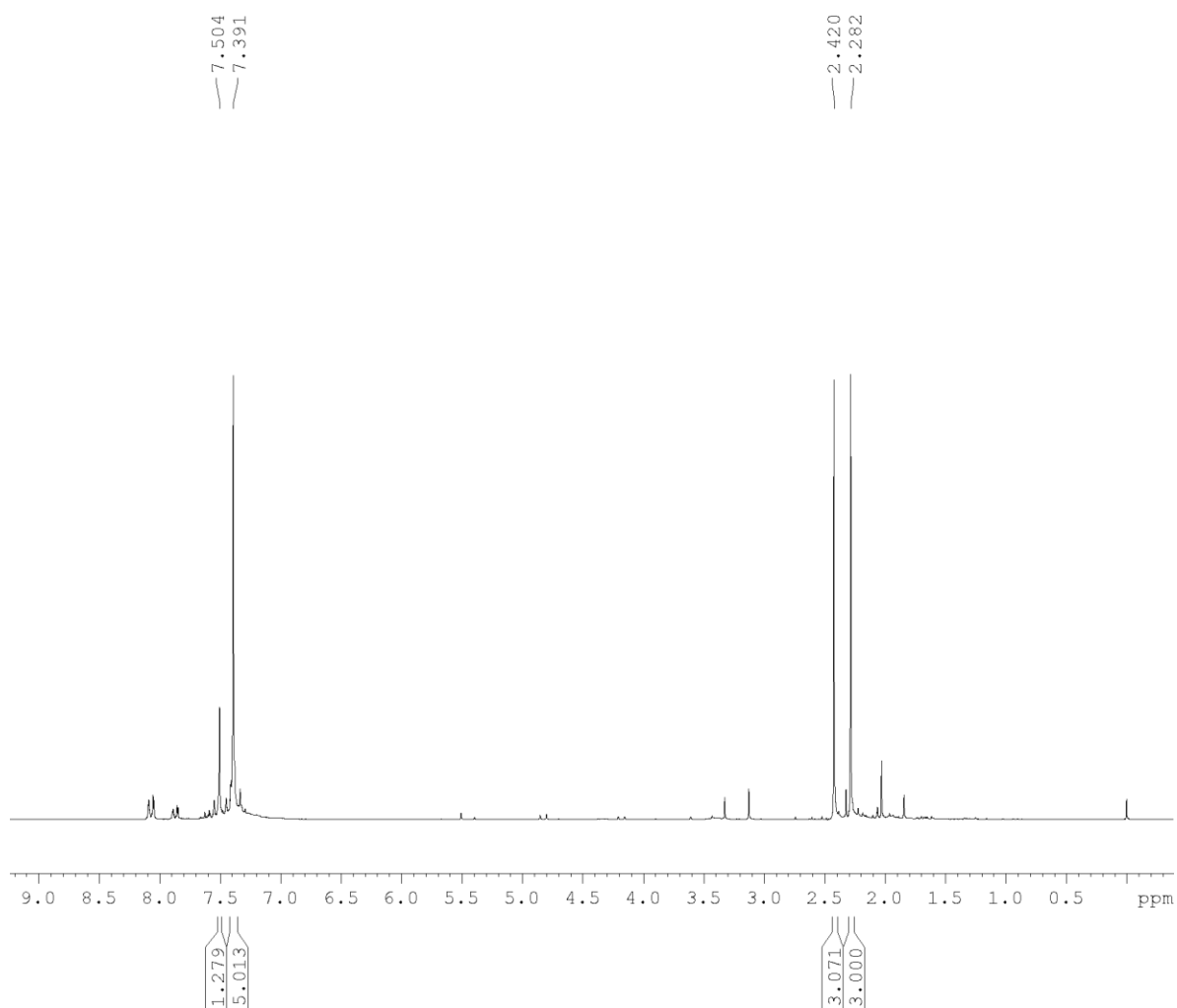
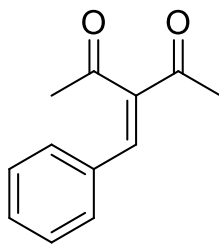


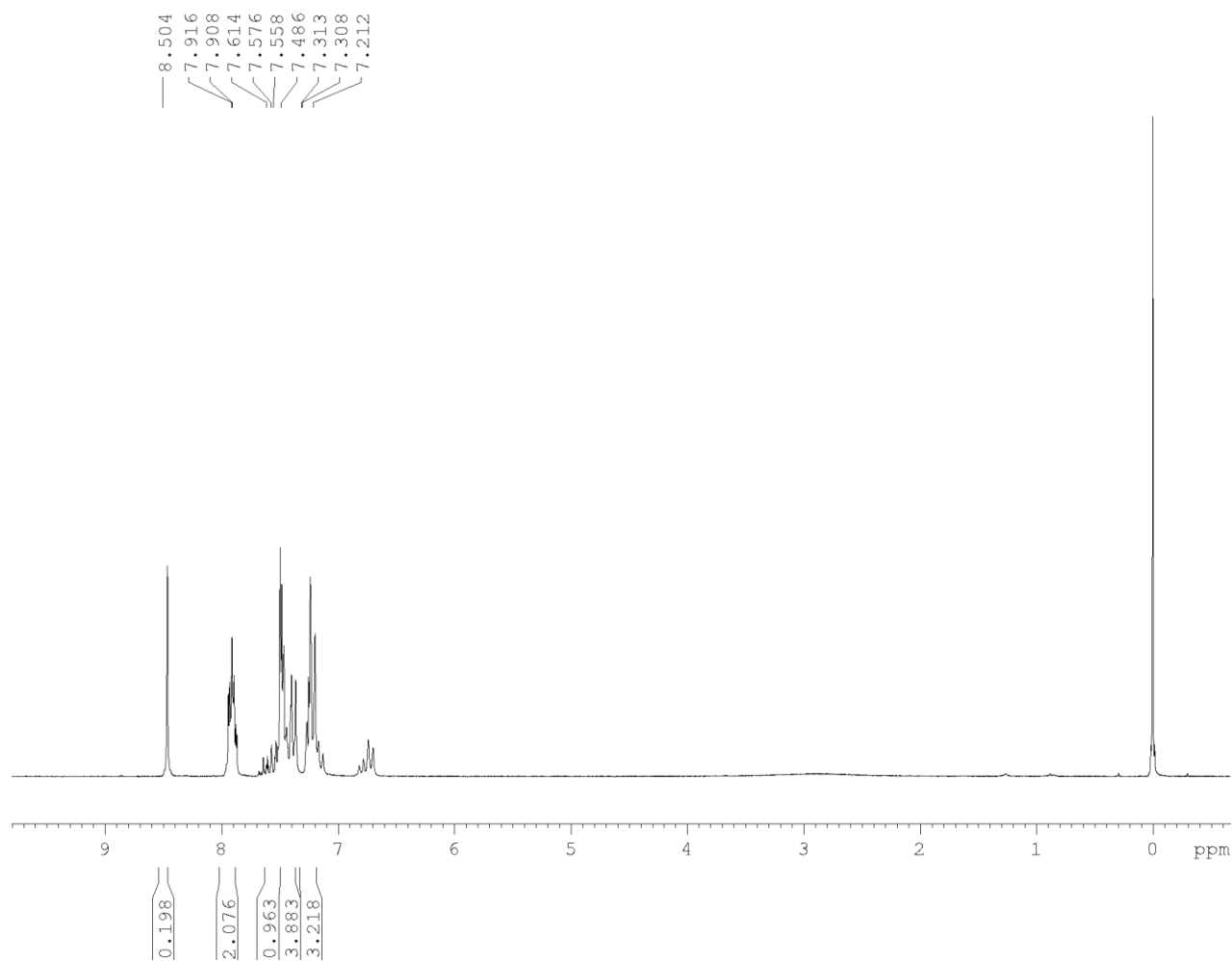
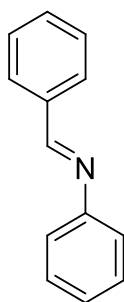
DHPD1_aminas_2 75 (0.310) Cm (48:99)

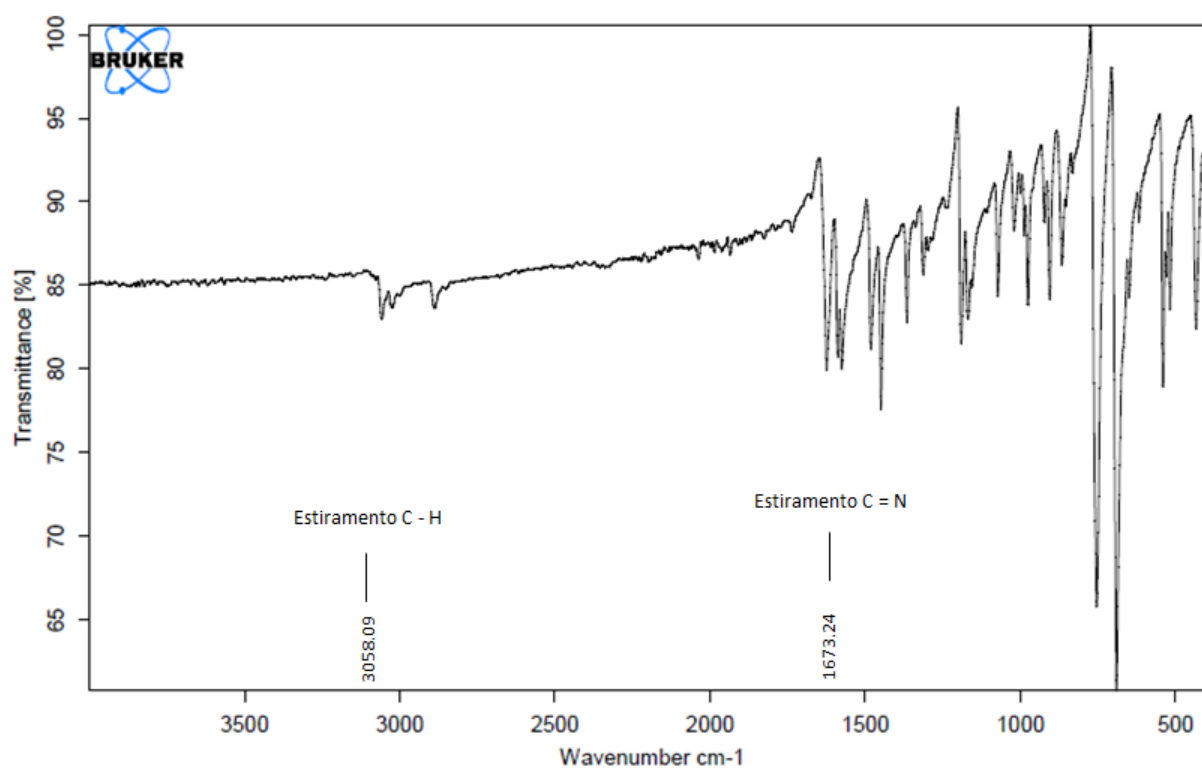
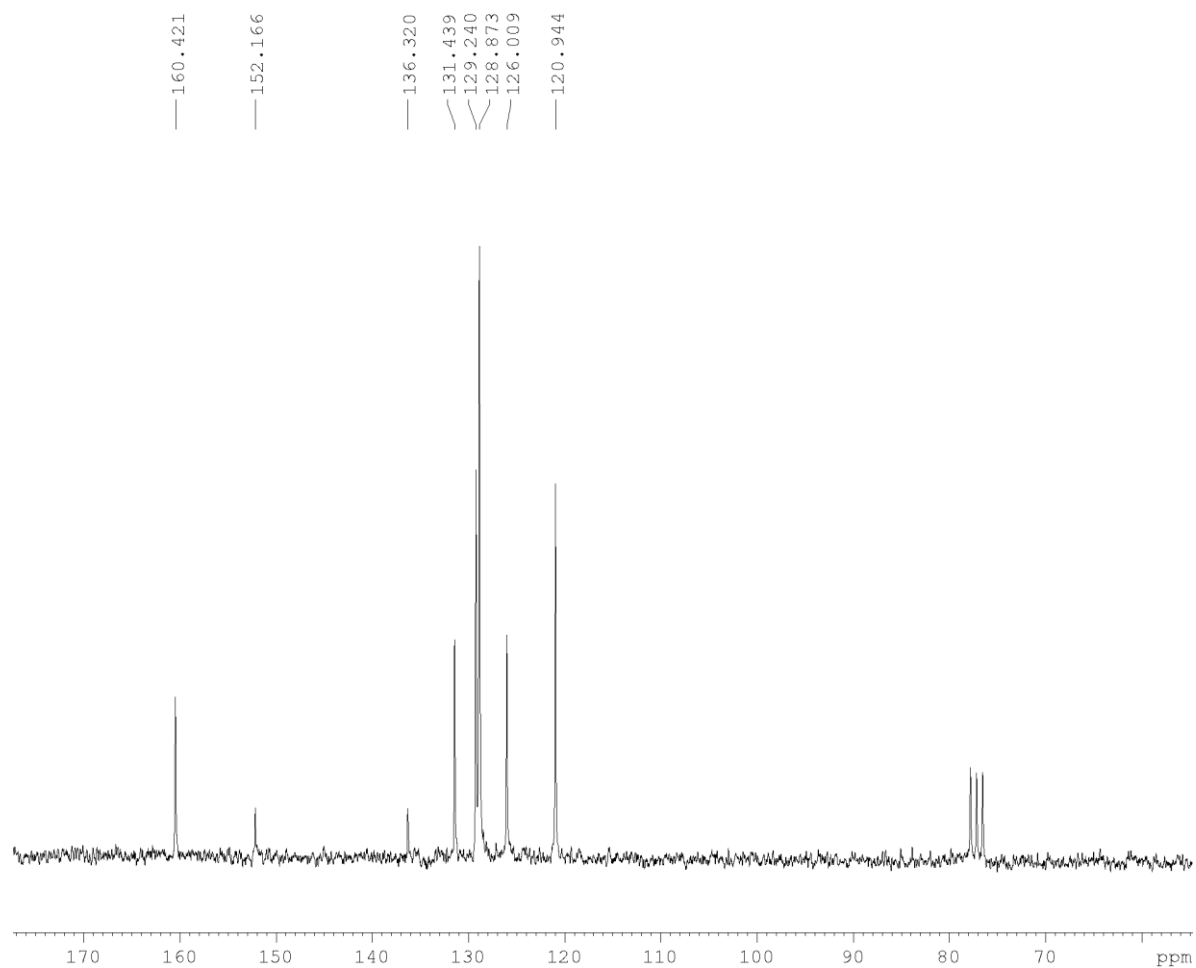
1: TOF MS ES+
2.13e7

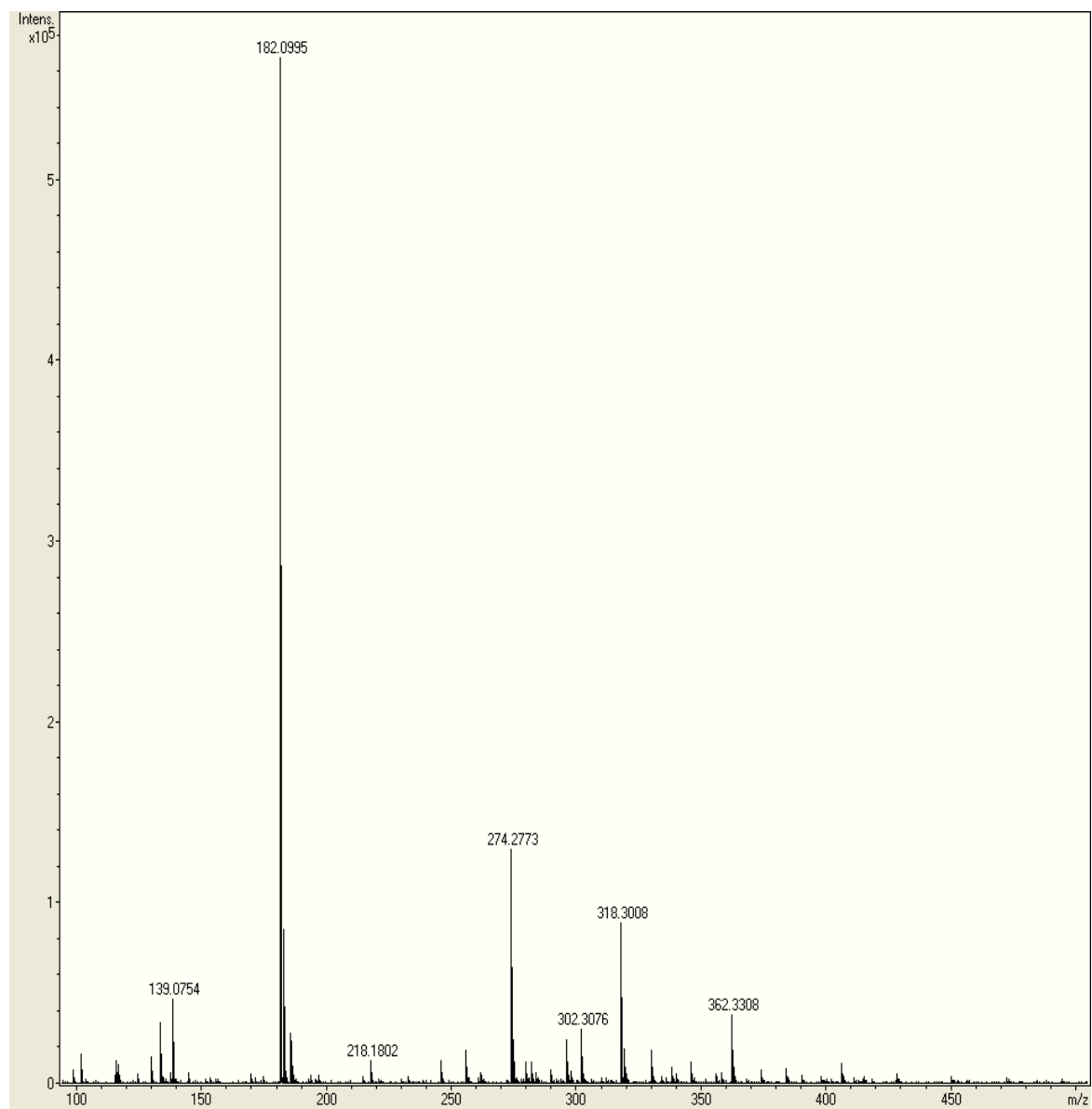
ANEXO 5: CARACTERIZAÇÃO DA 4-FENILAMINO-3-PENTEN-2-ONA (2)



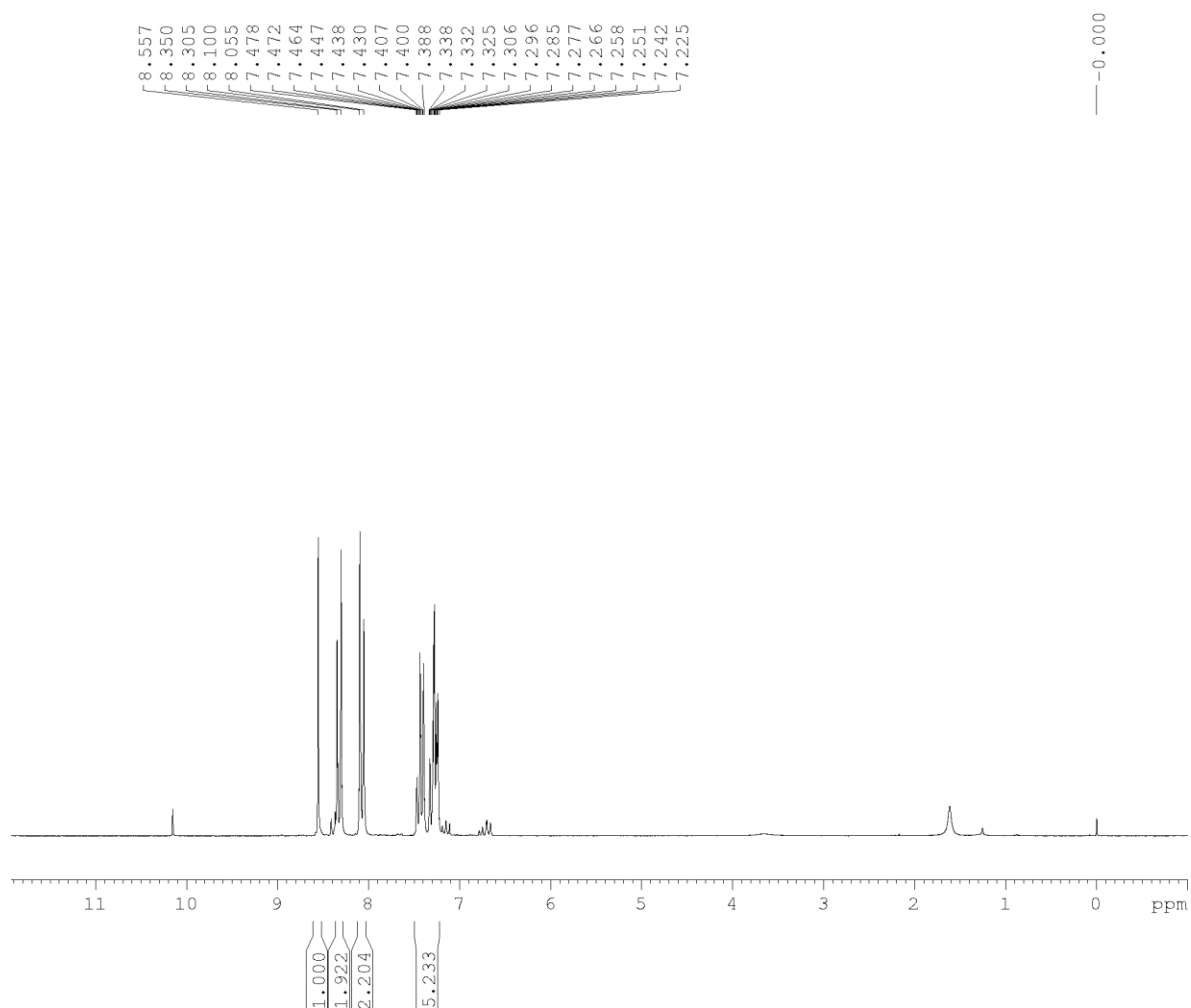
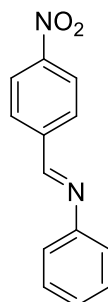
ANEXO 6: CARACTERIZAÇÃO DA 3-BENZILIDENO-2,4-PENTANODIONA (3)

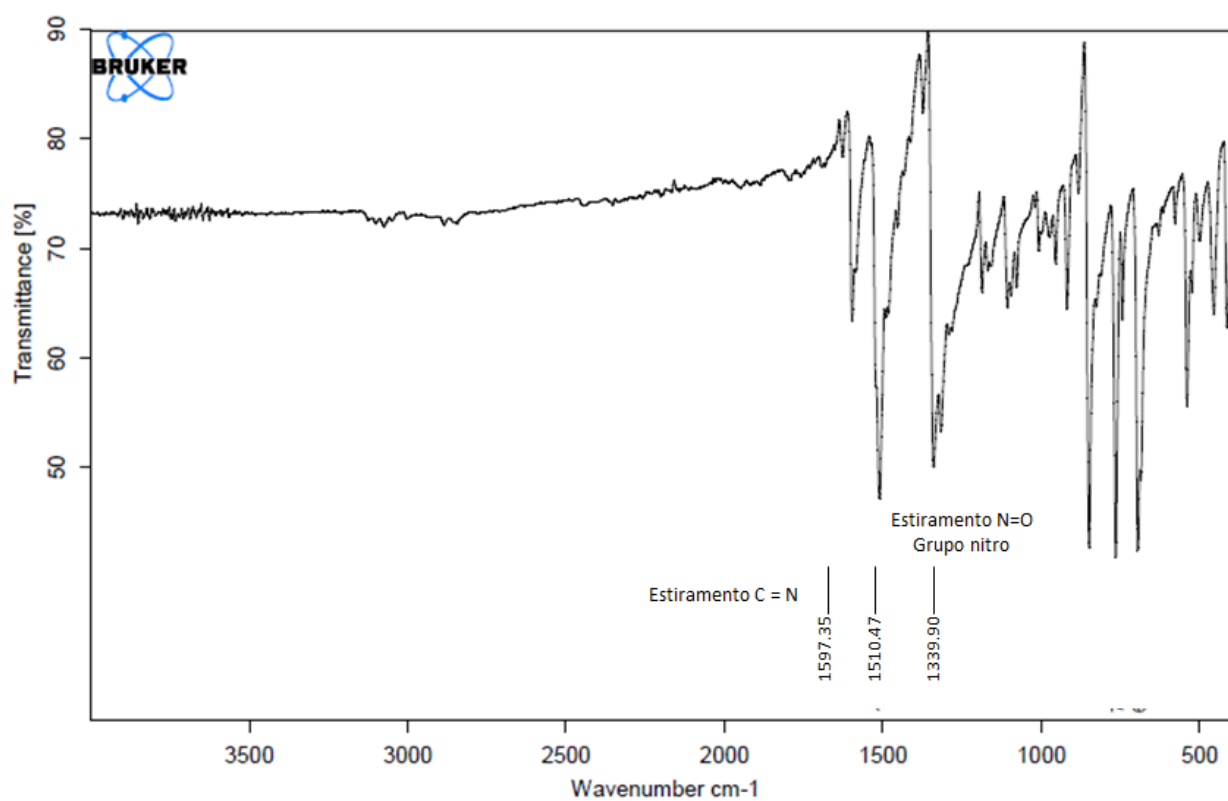
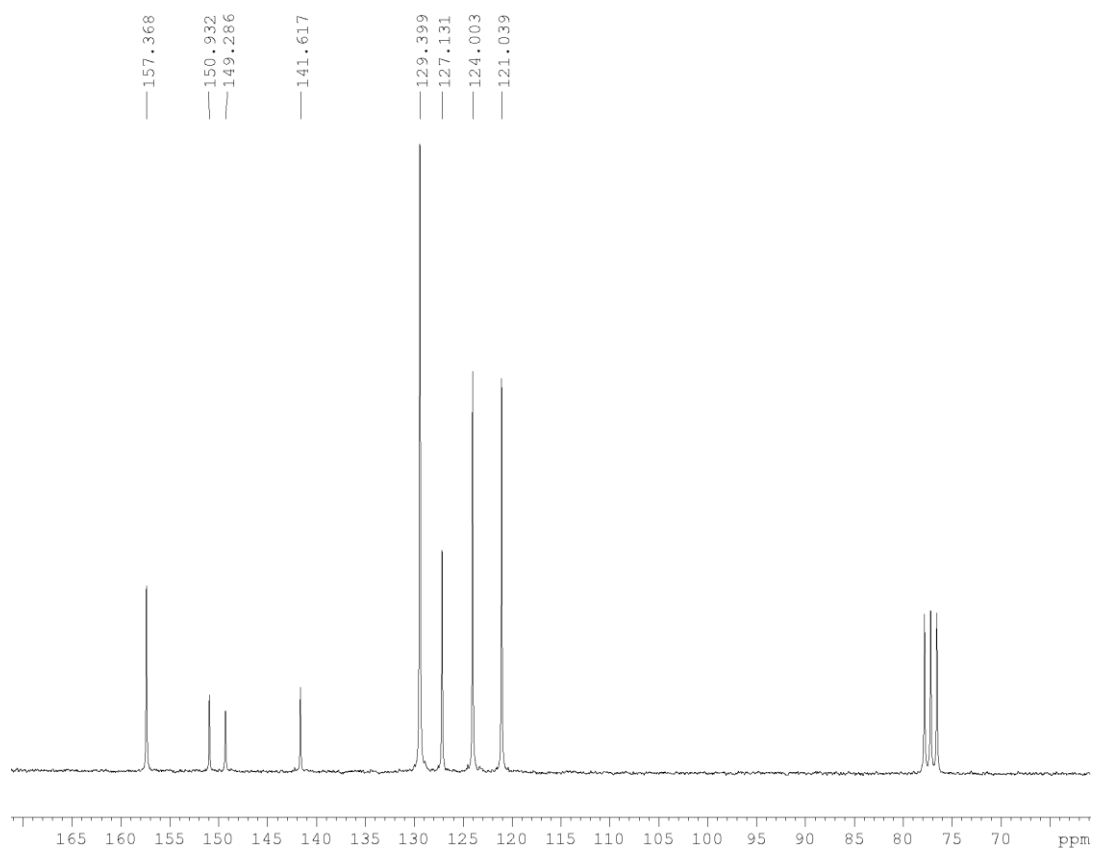
ANEXO 7: CARACTERIZAÇÃO DA N-BENZILIDENOANILINA (4)

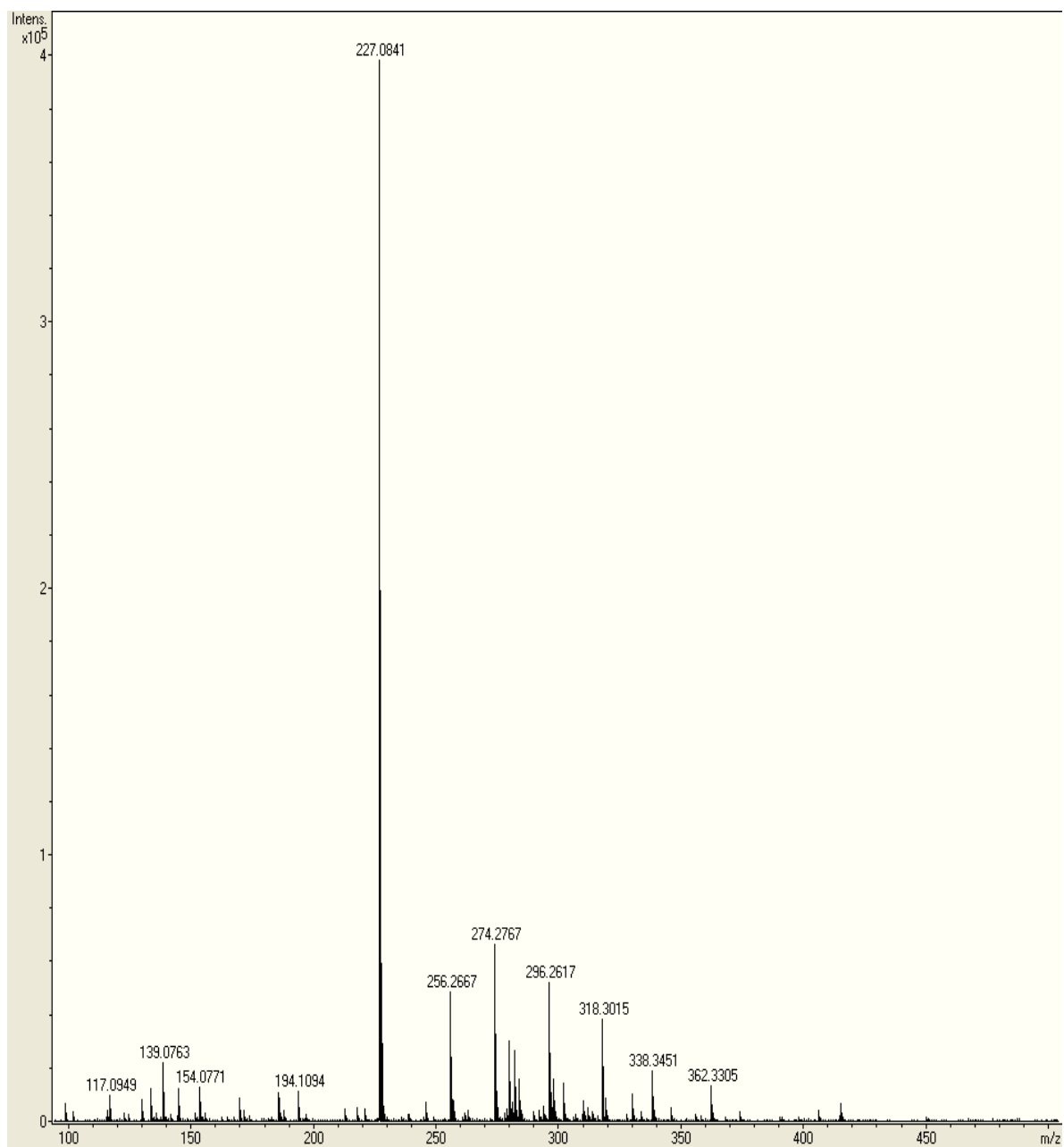


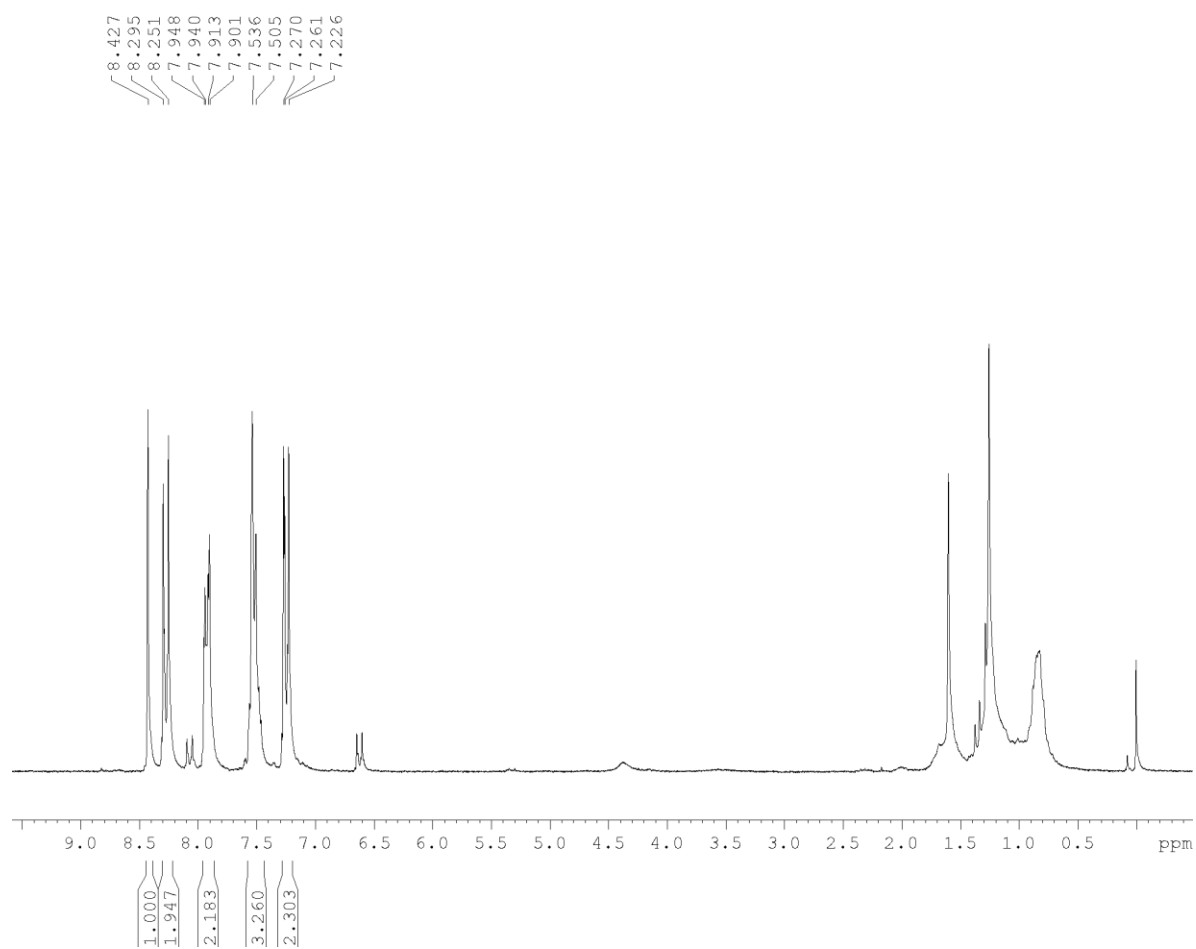
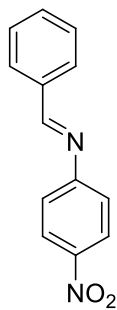


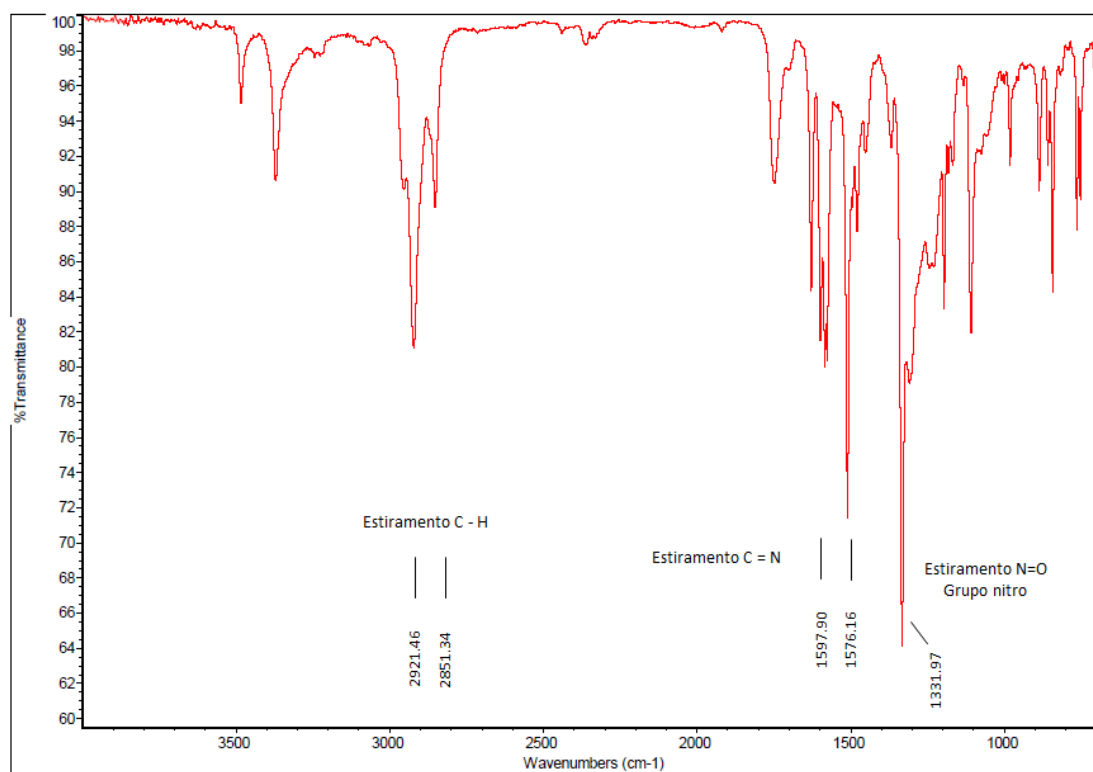
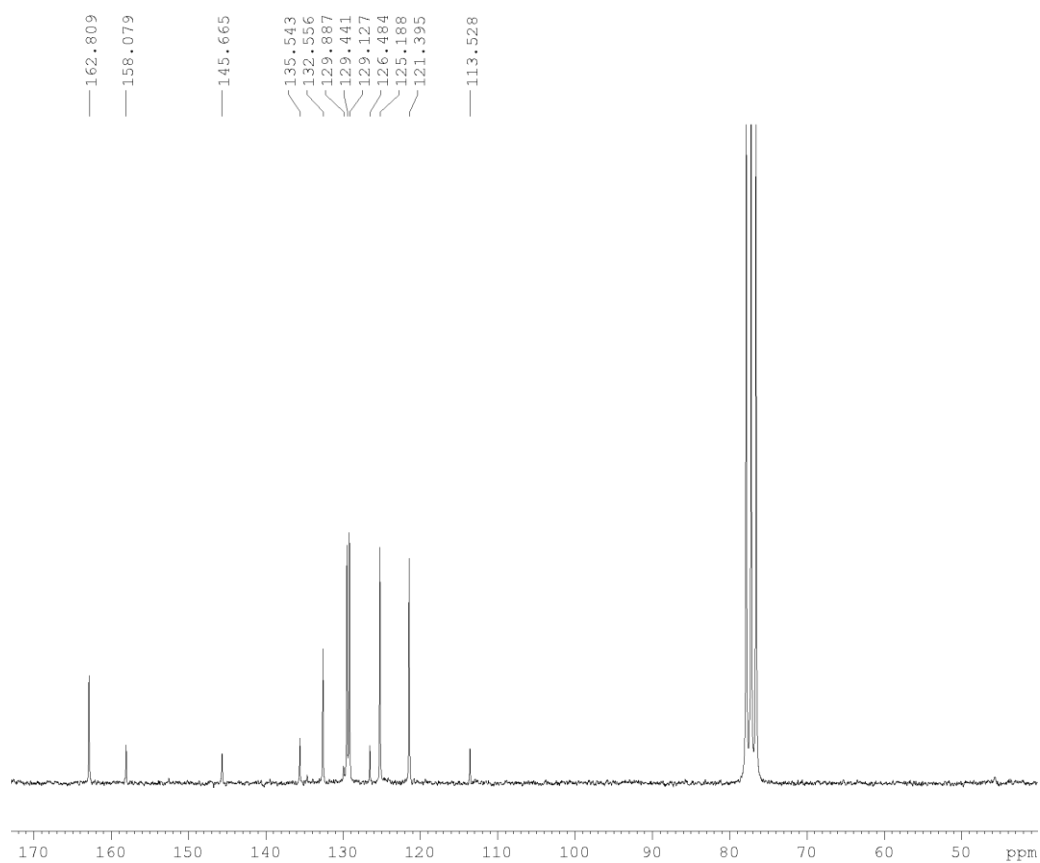
ANEXO 9: CARACTERIZAÇÃO DA 4-NITRO-*N*-(FENILMETILENO) BENZENAMINA (4a)

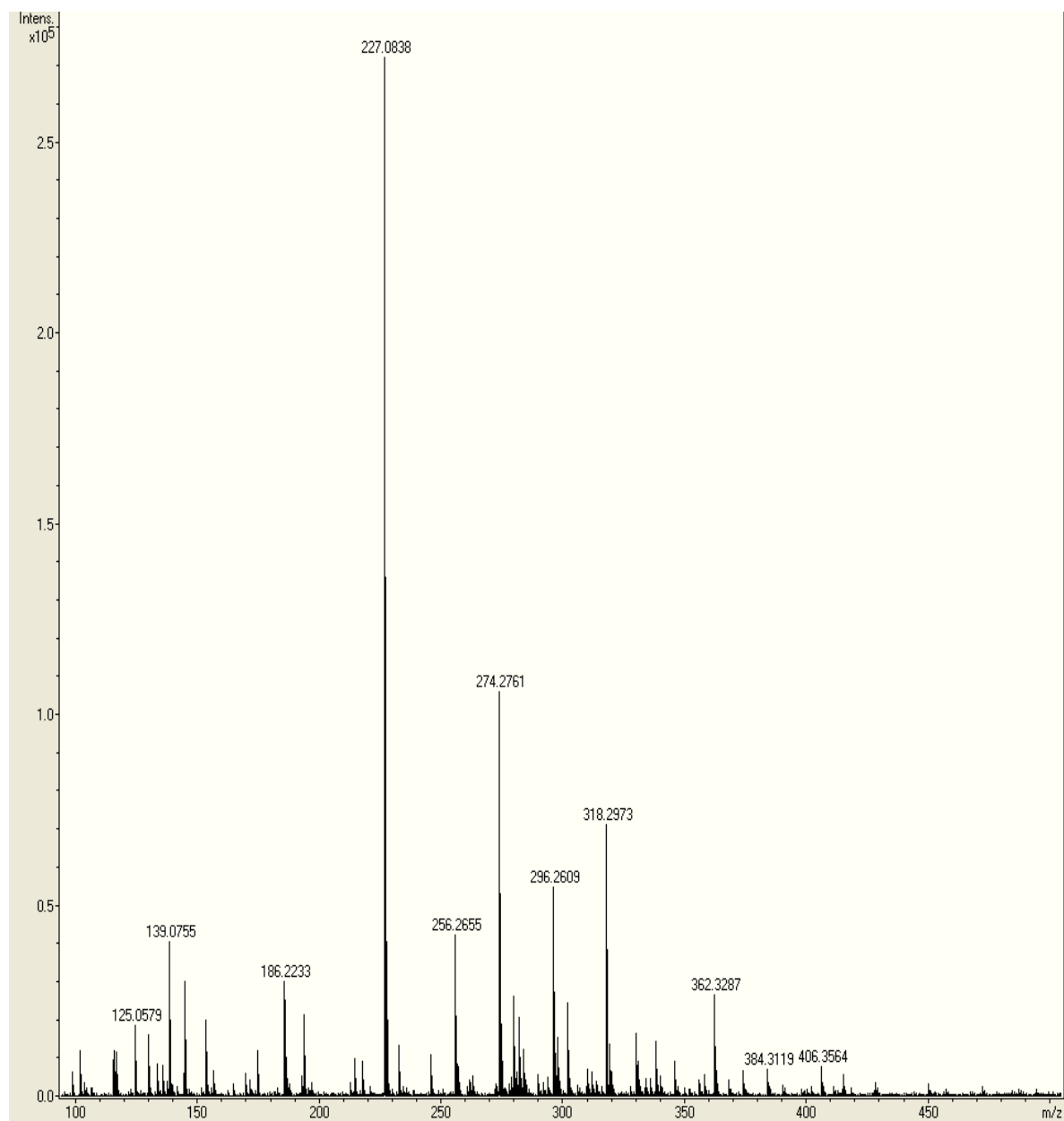


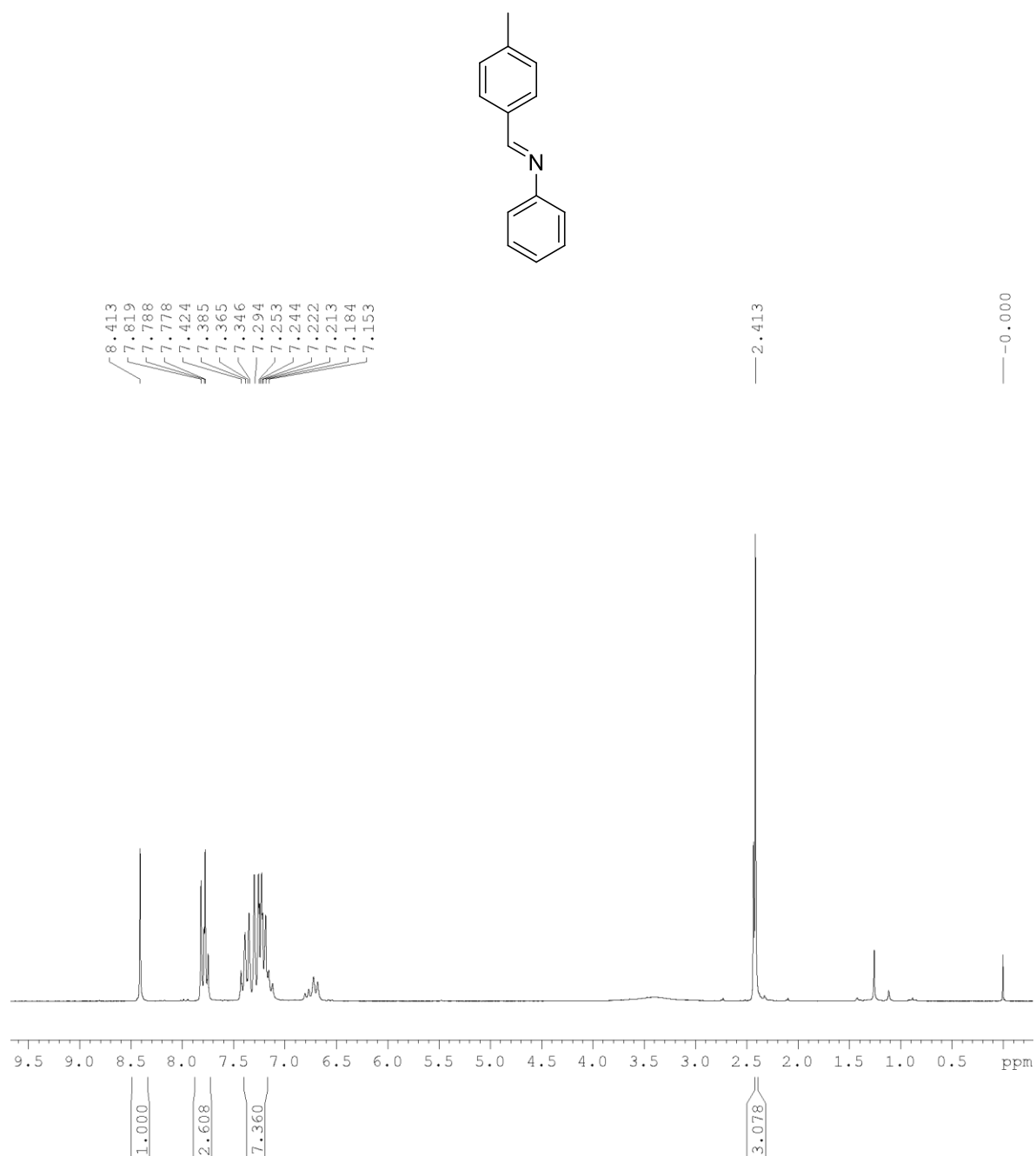


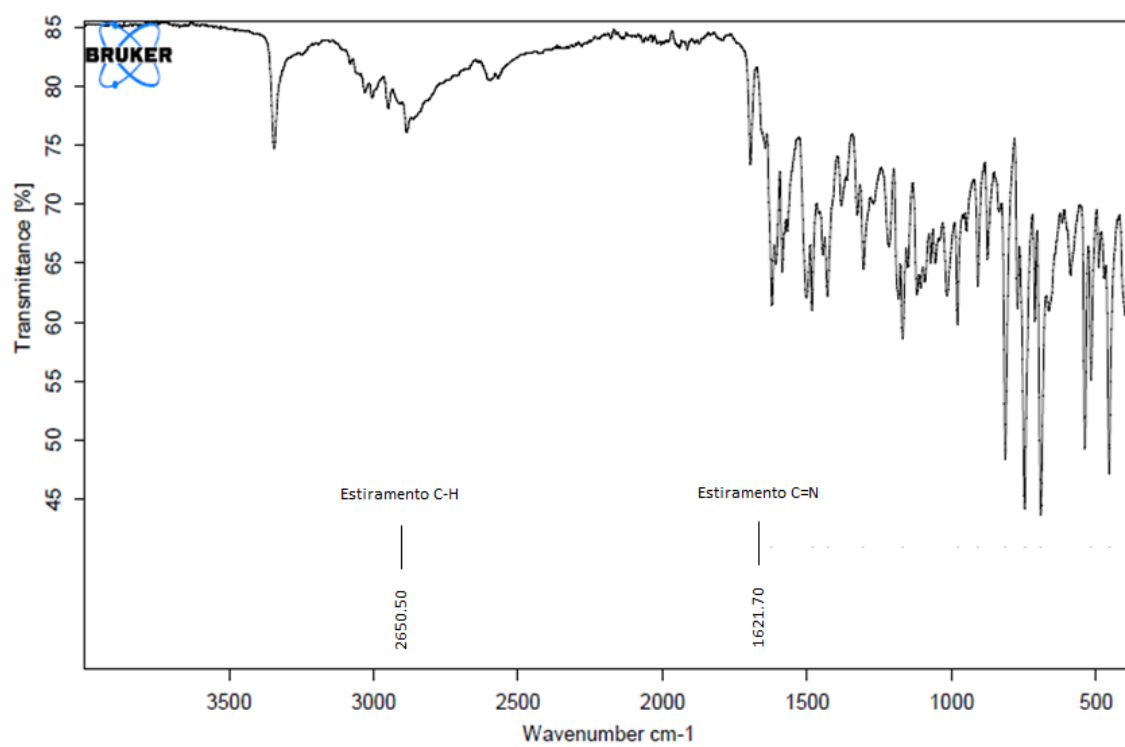
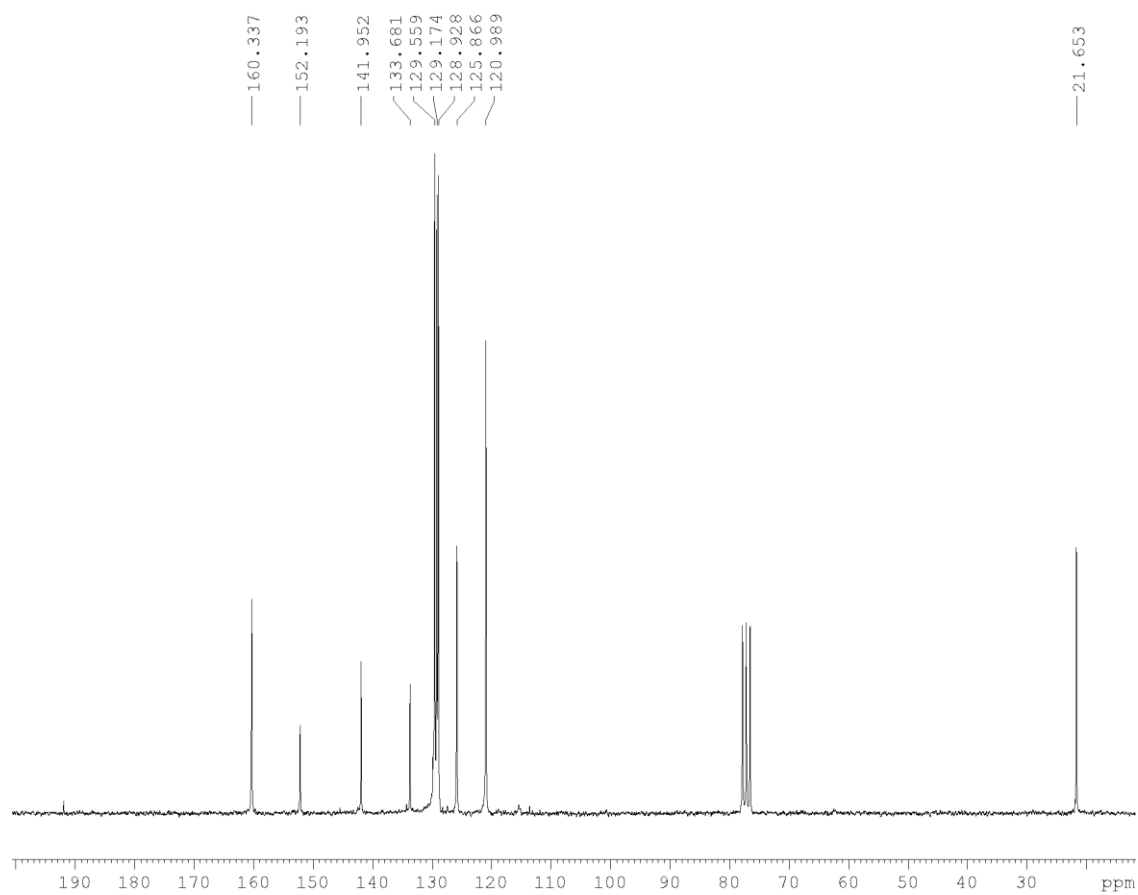


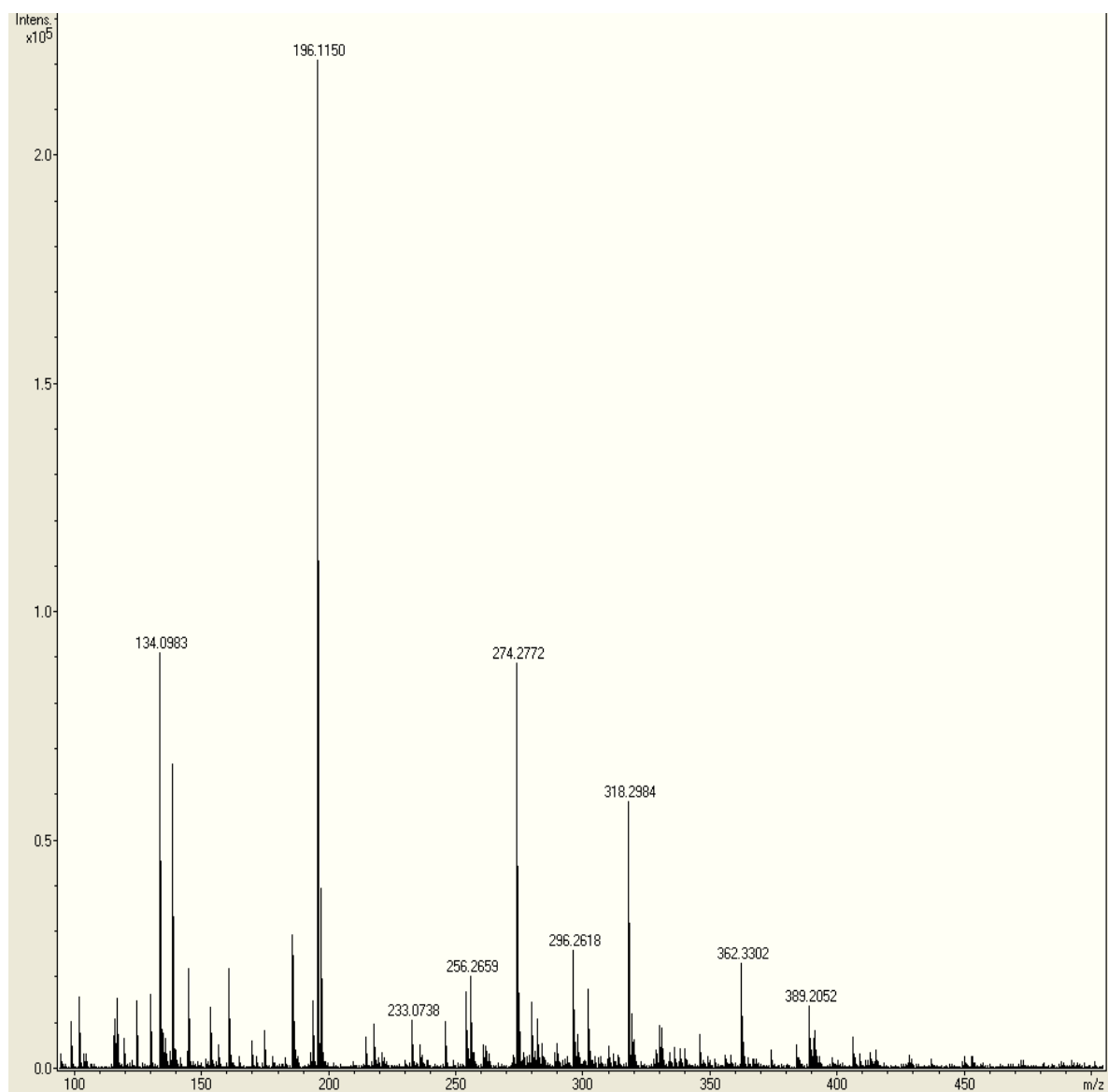
ANEXO 9: CARACTERIZAÇÃO DA *p*-NITRO BENZILIDENOANILINA (4b)

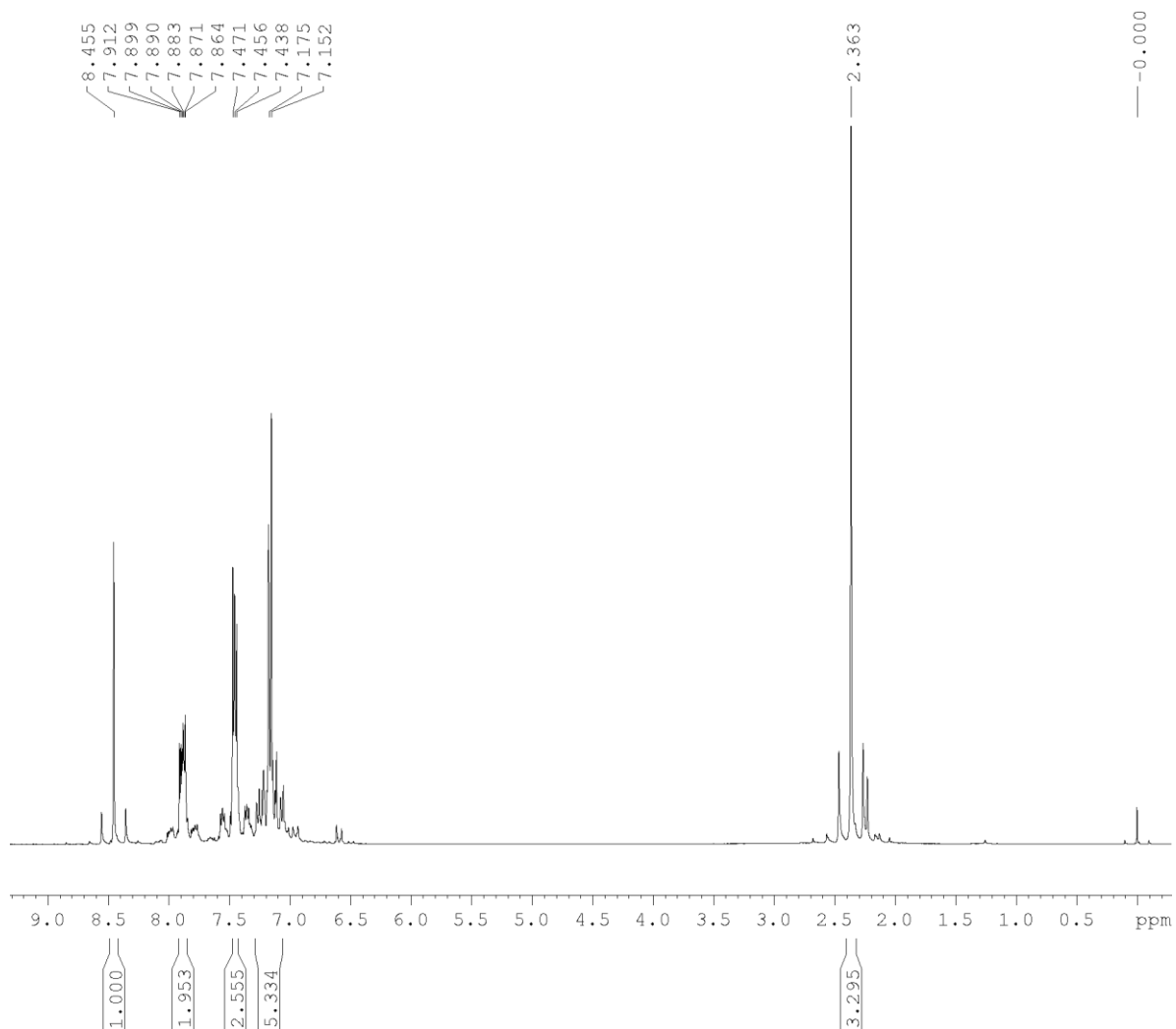
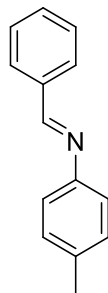


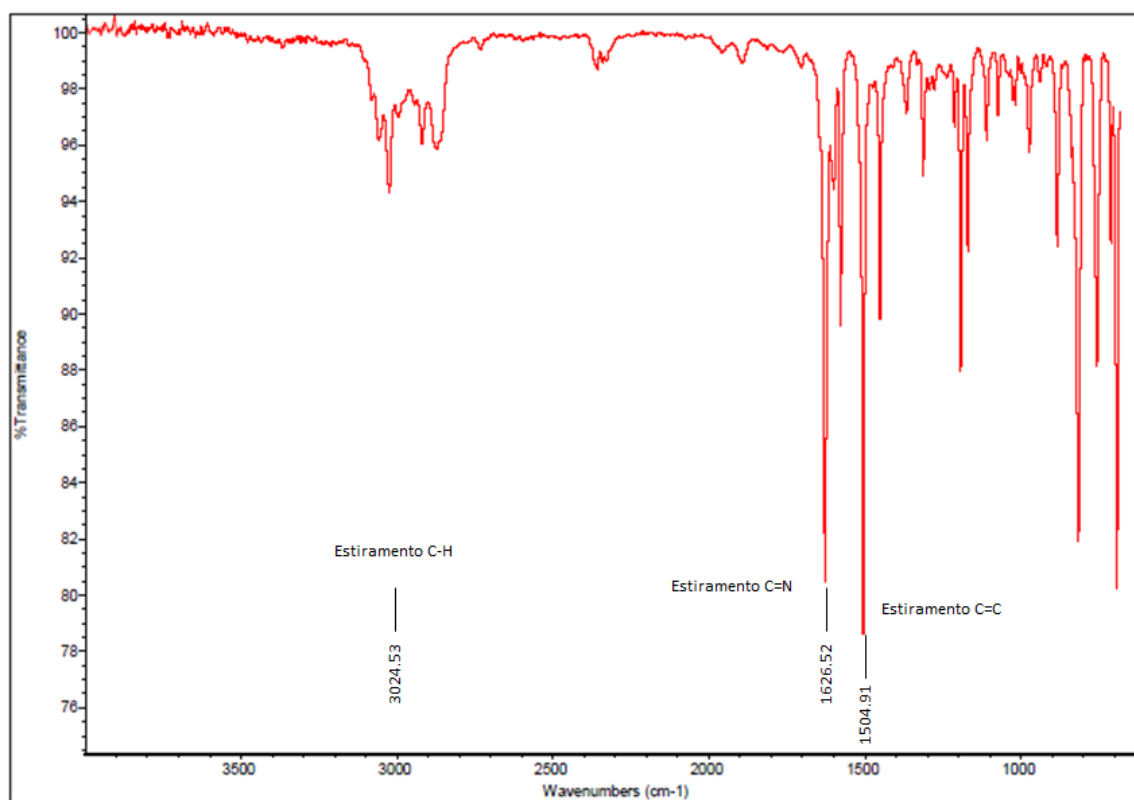
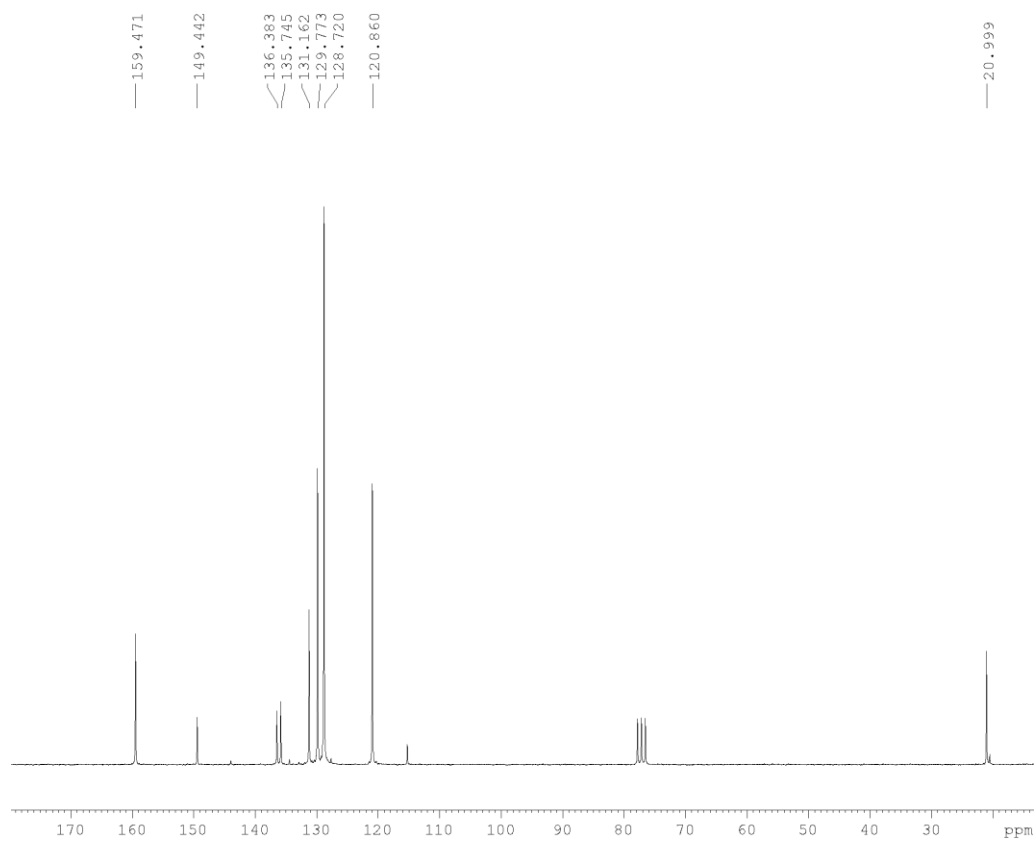


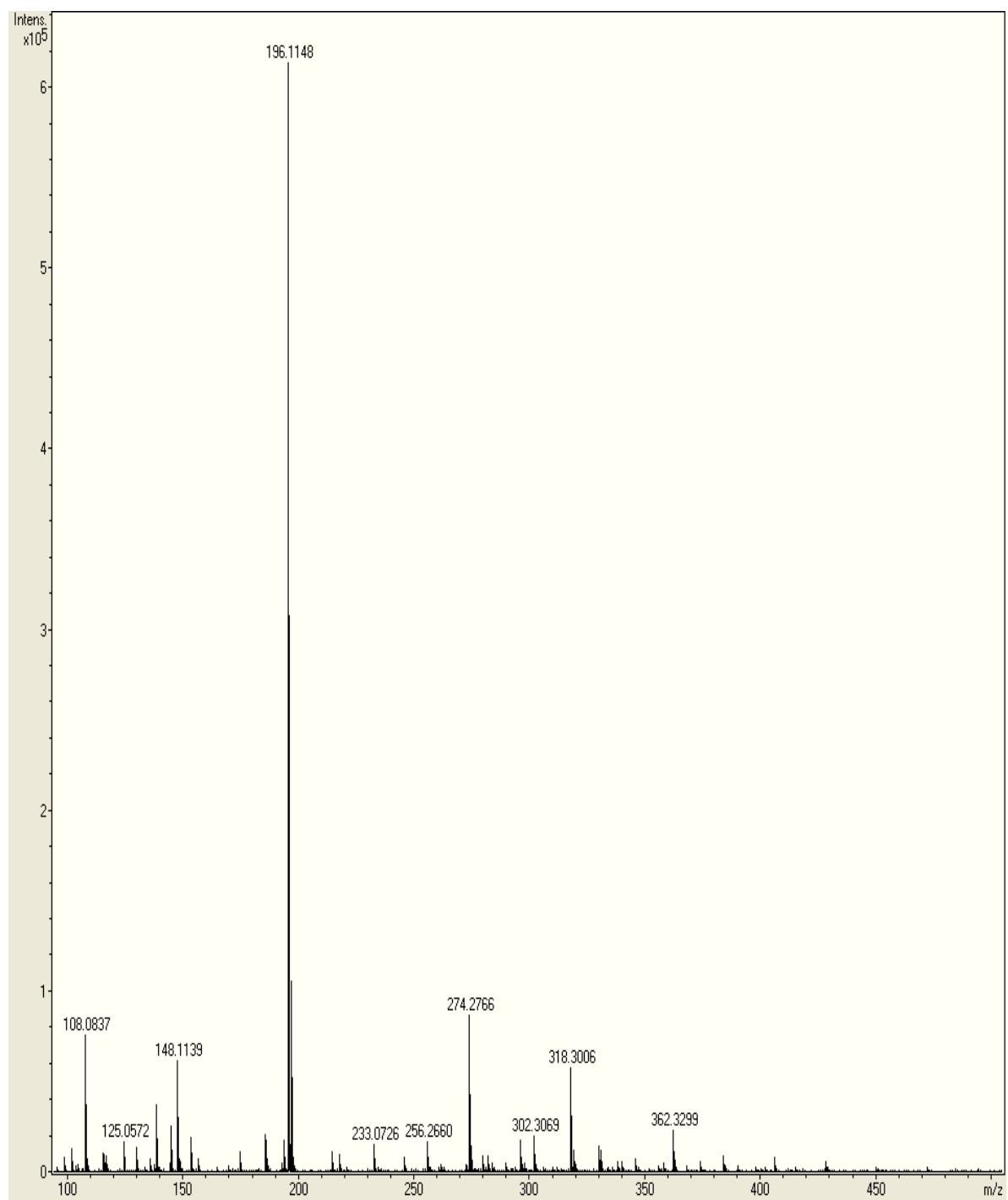
ANEXO 10: CARACTERIZAÇÃO DA *p*-METIL BENZILIDENOANILINA (4c)

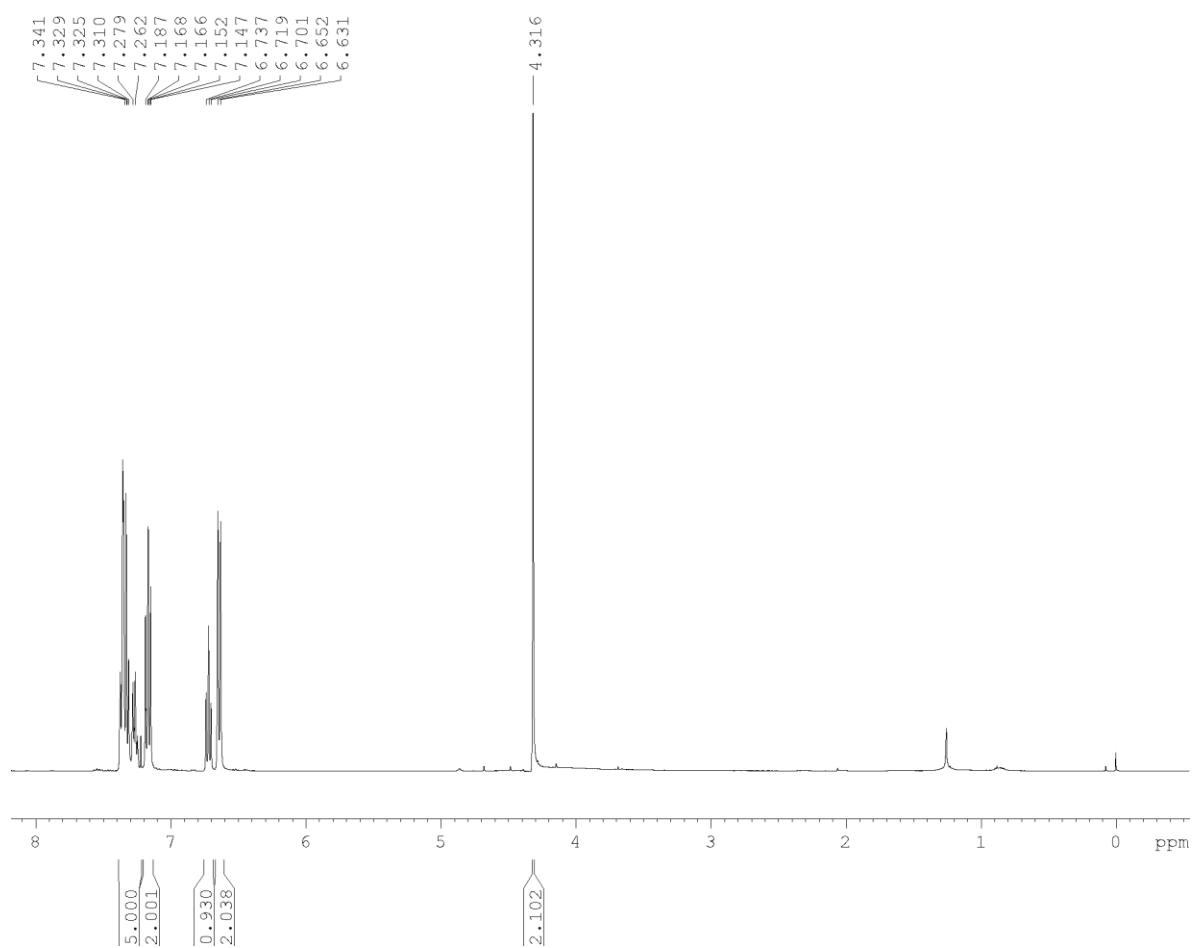
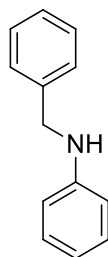


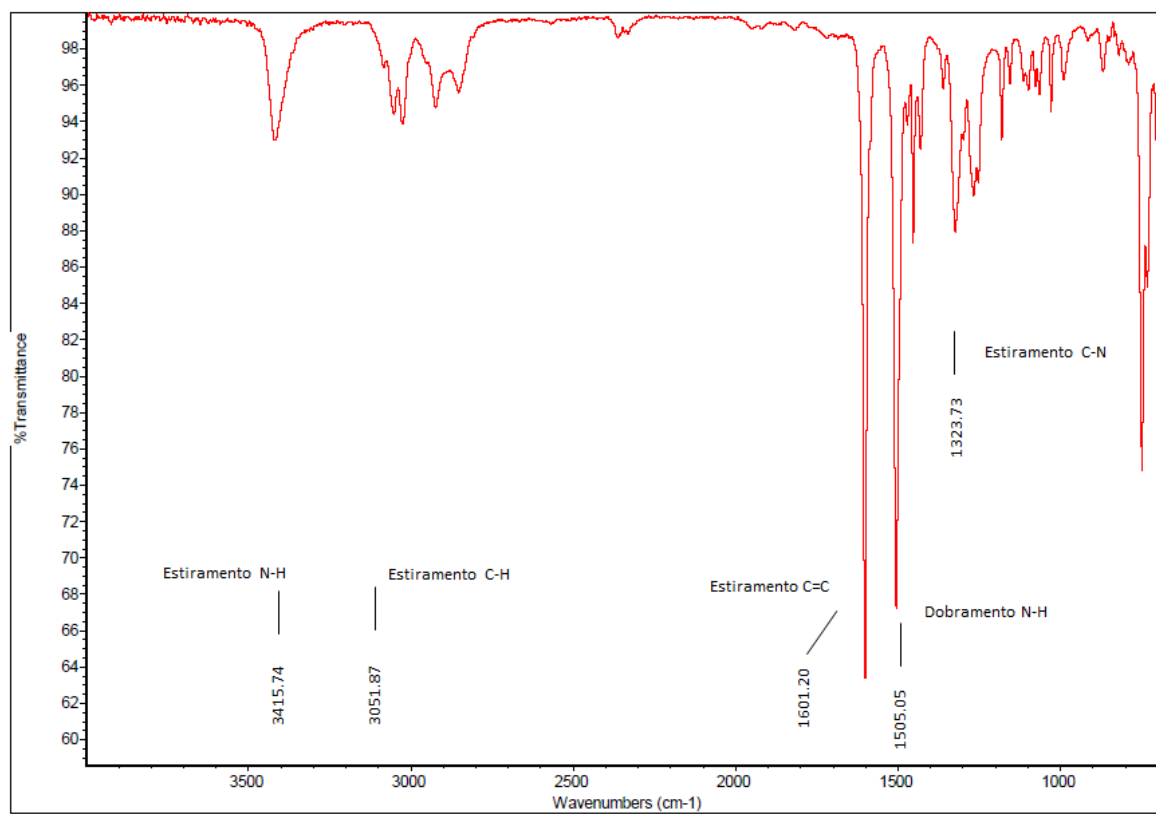
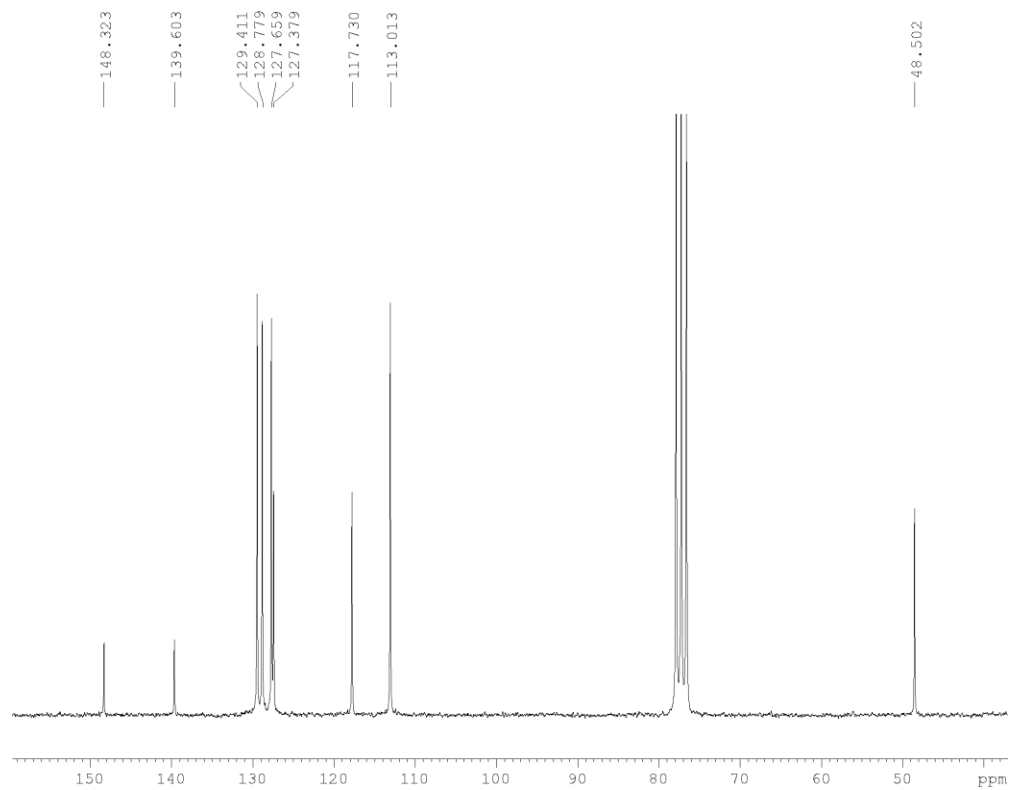


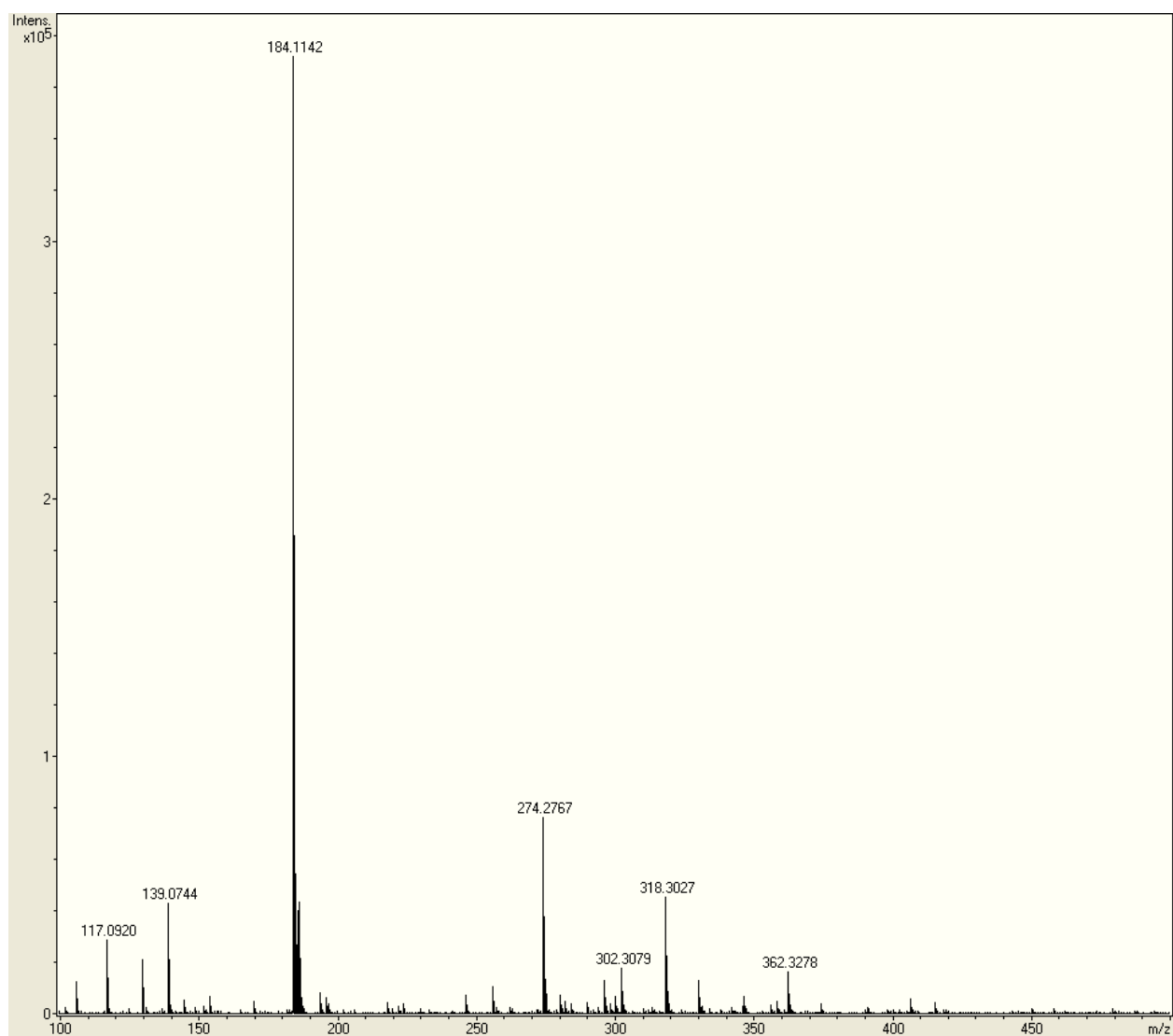
ANEXO 11: CARACTERIZAÇÃO DA *N*-BENZILIDENO-*p*-TOLUIDINA (4d)

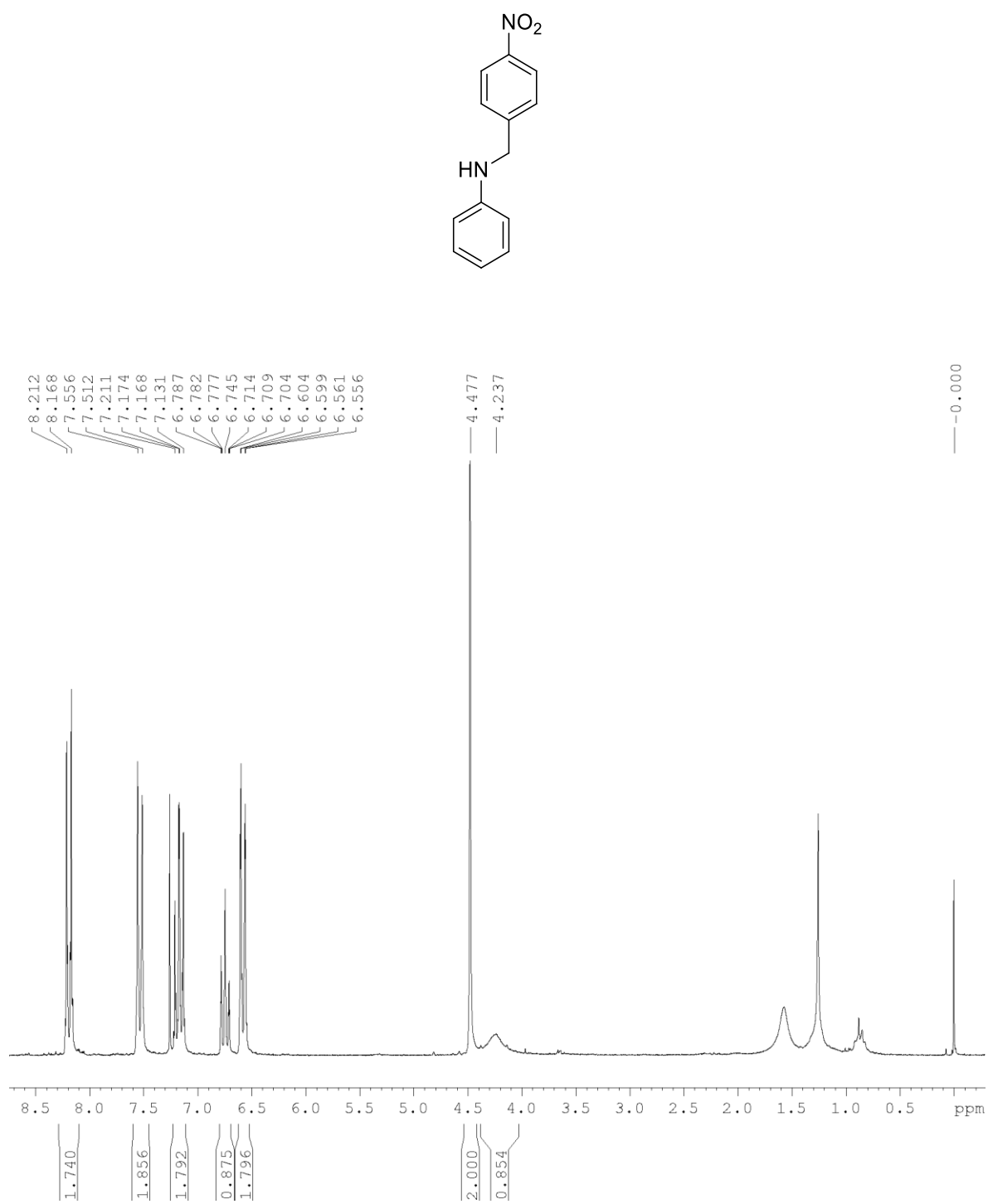


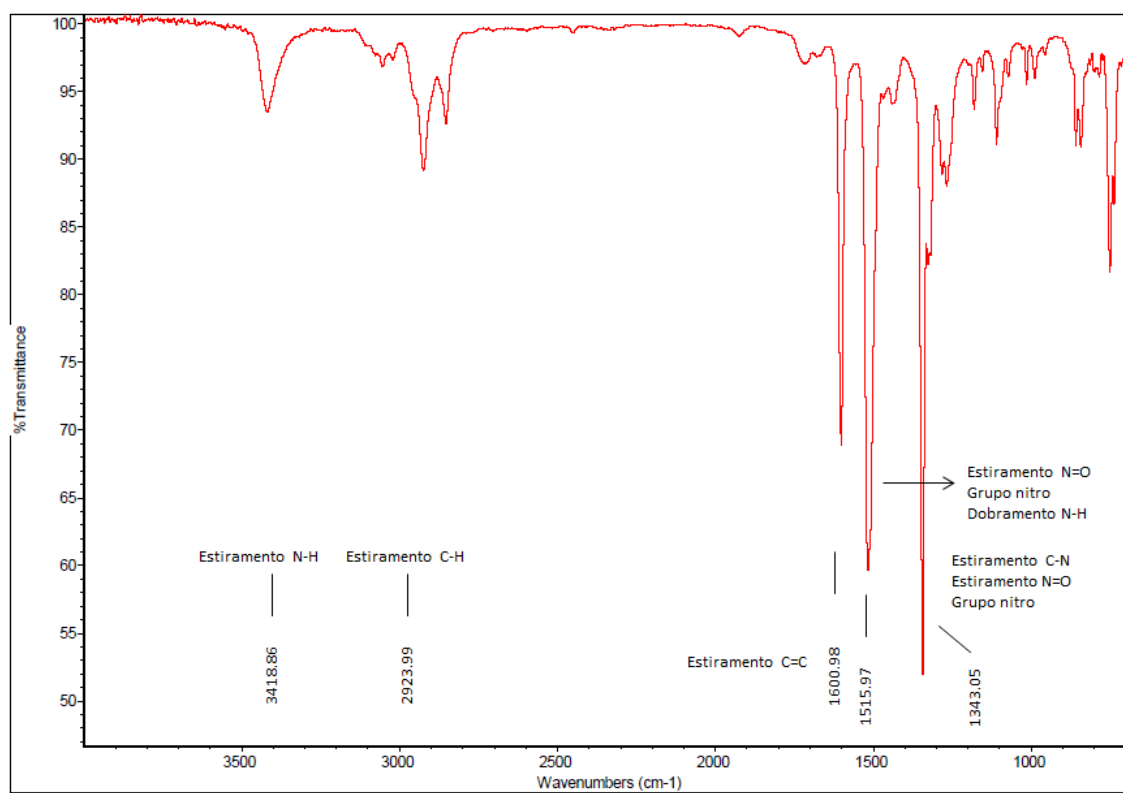
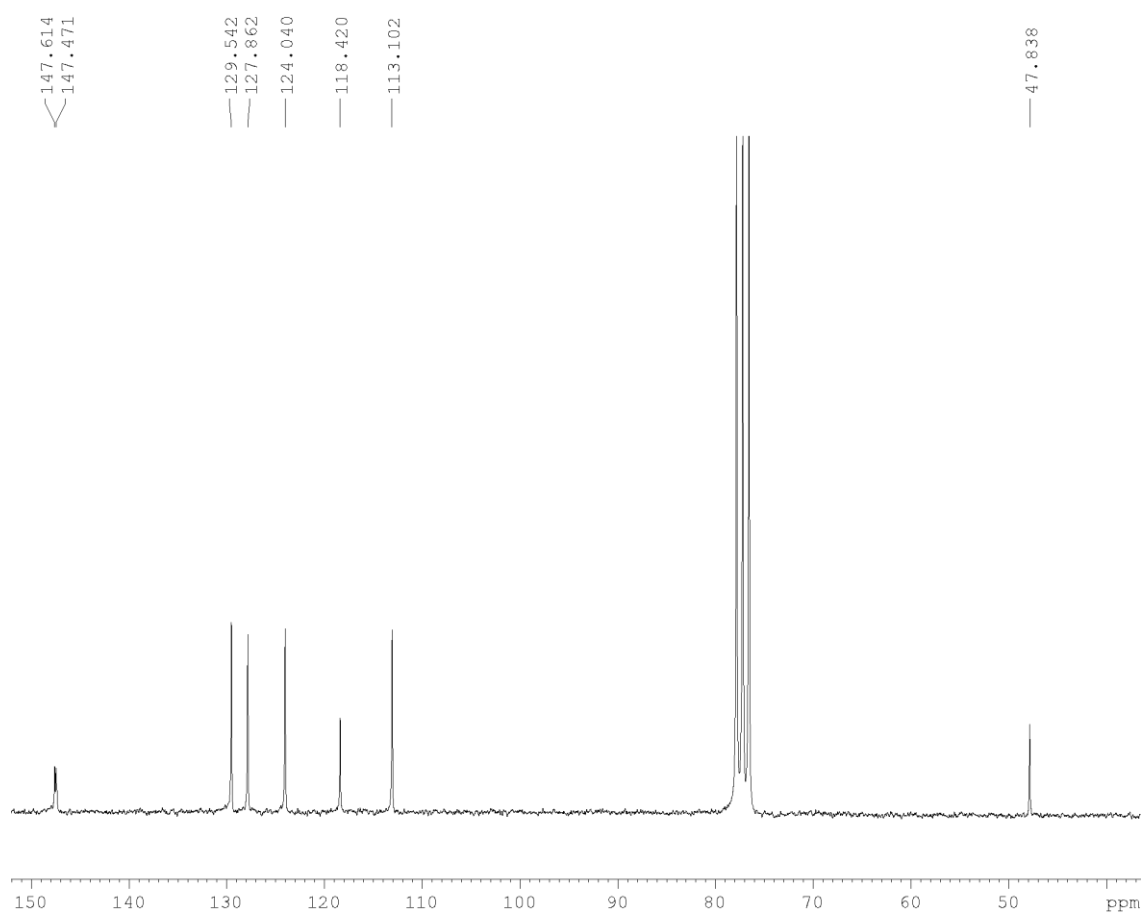


ANEXO 12: CARACTERIZAÇÃO DA *N*-BENZIL-*N*-FENILAMINA (10)

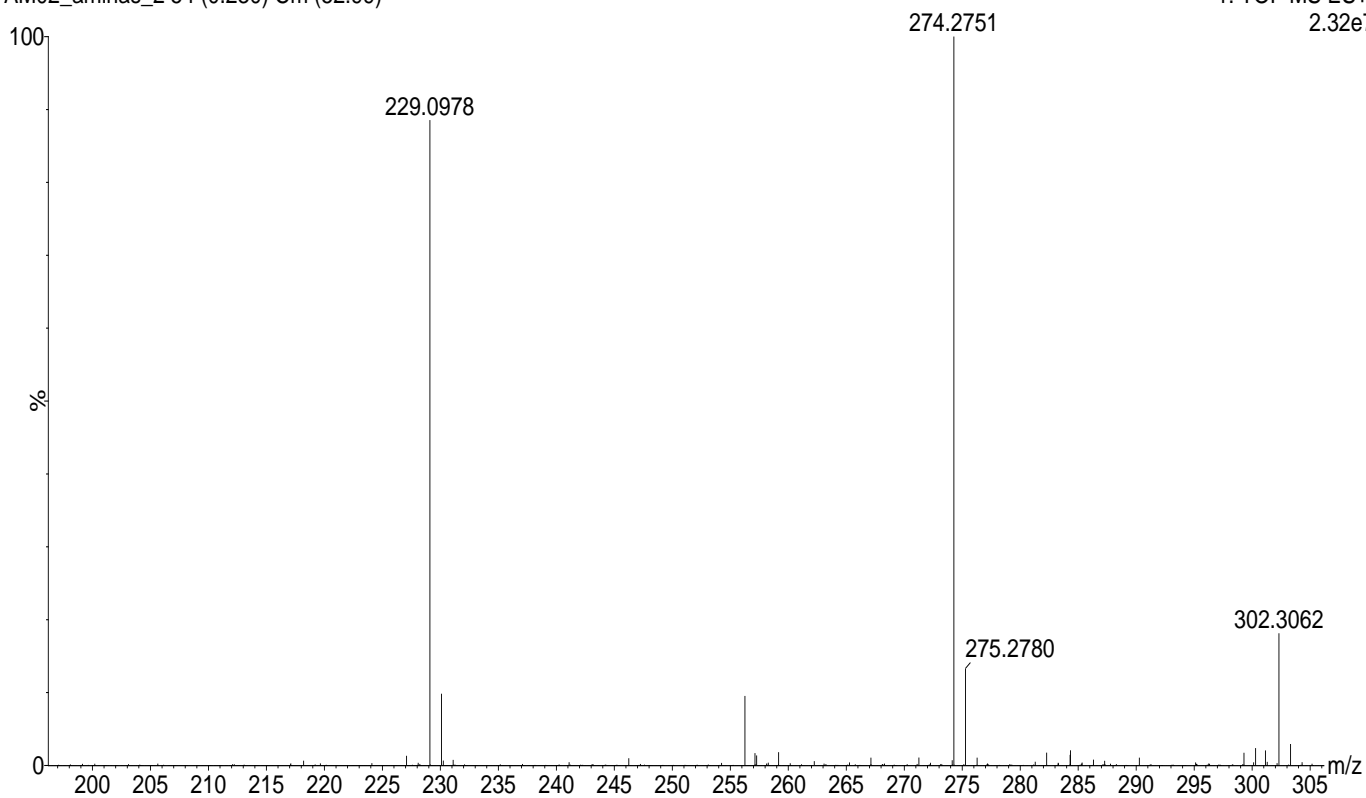


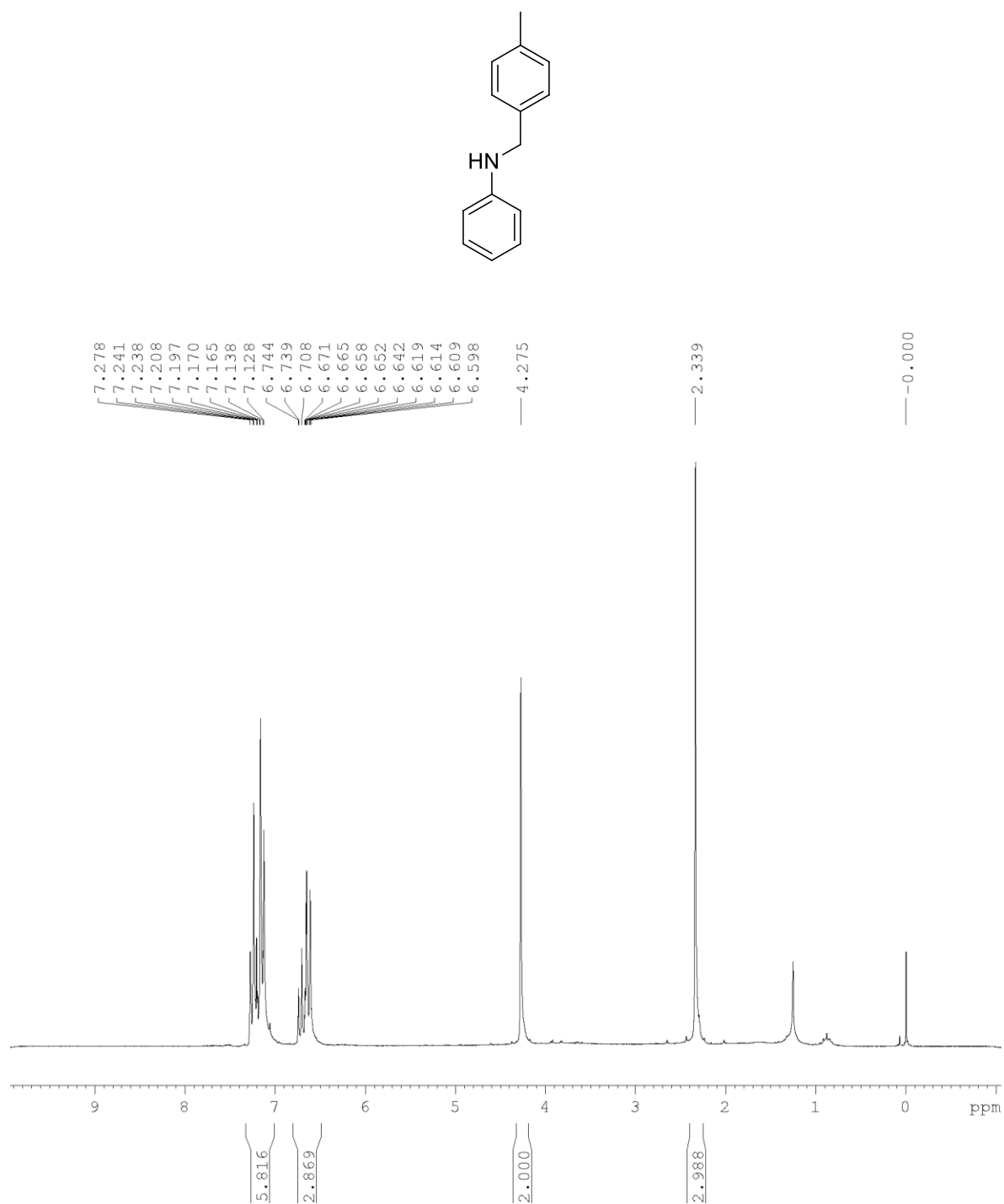


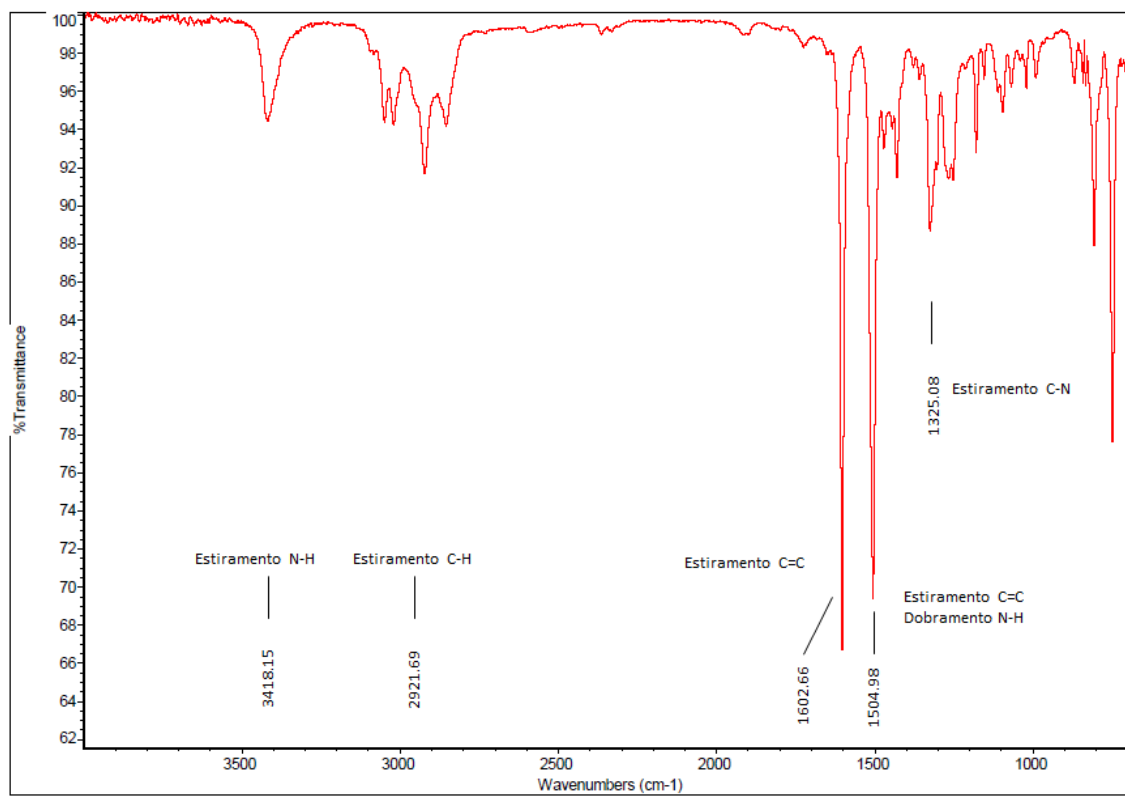
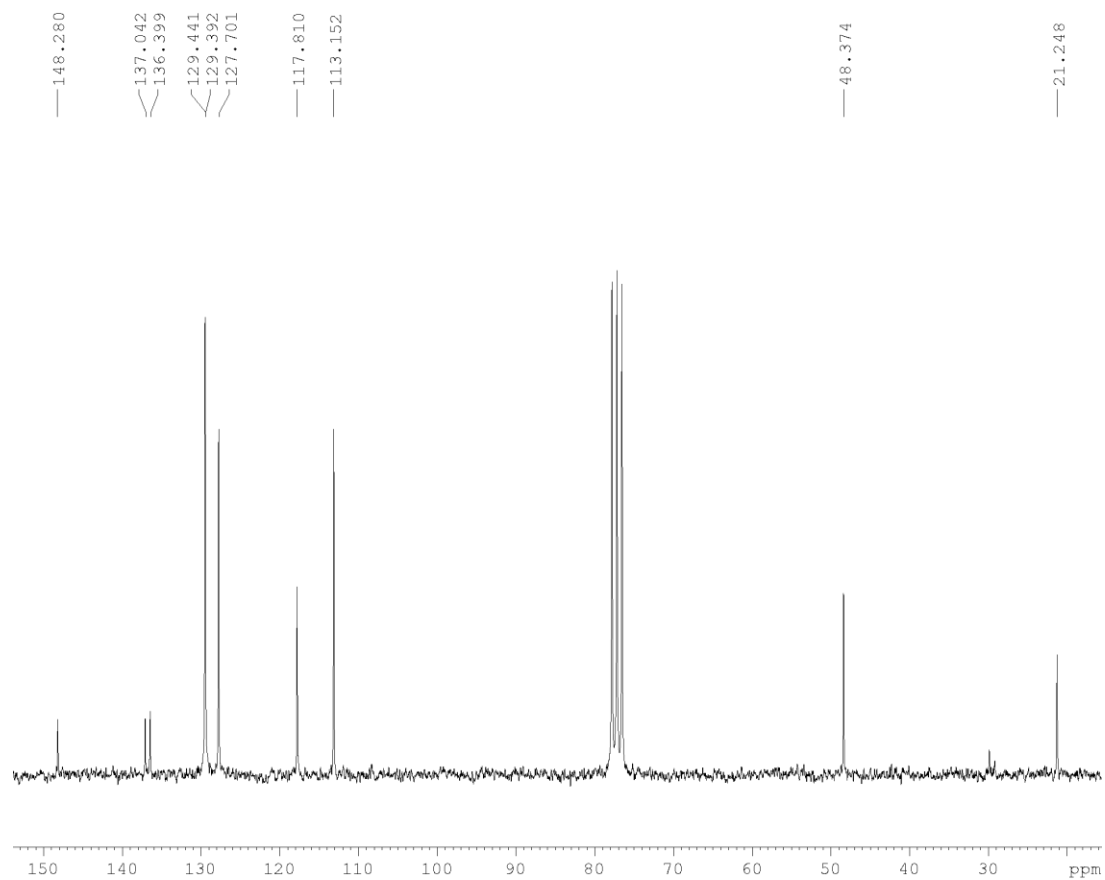
ANEXO 13: CARACTERIZAÇÃO DA N-FENIL-4-NITROBENZILAMINA (10a)



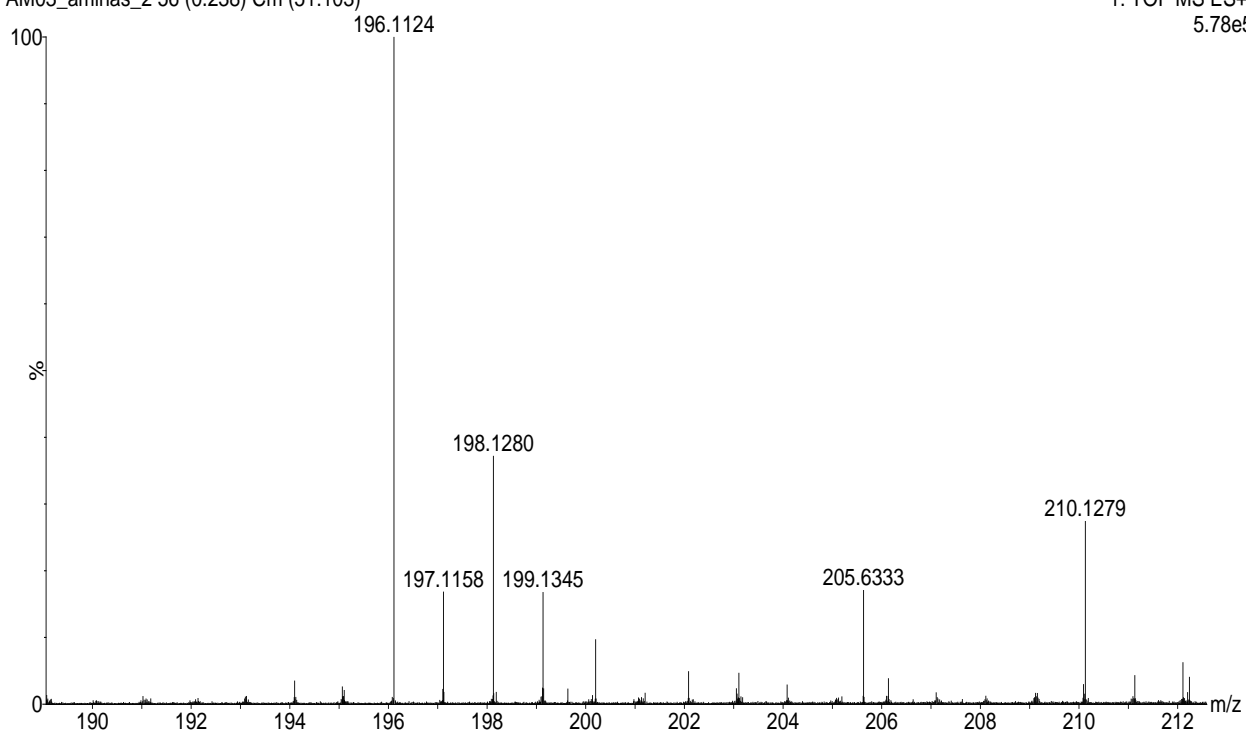
AM02_aminas_2 54 (0.230) Cm (52:99)

1: TOF MS ES+
2.32e7

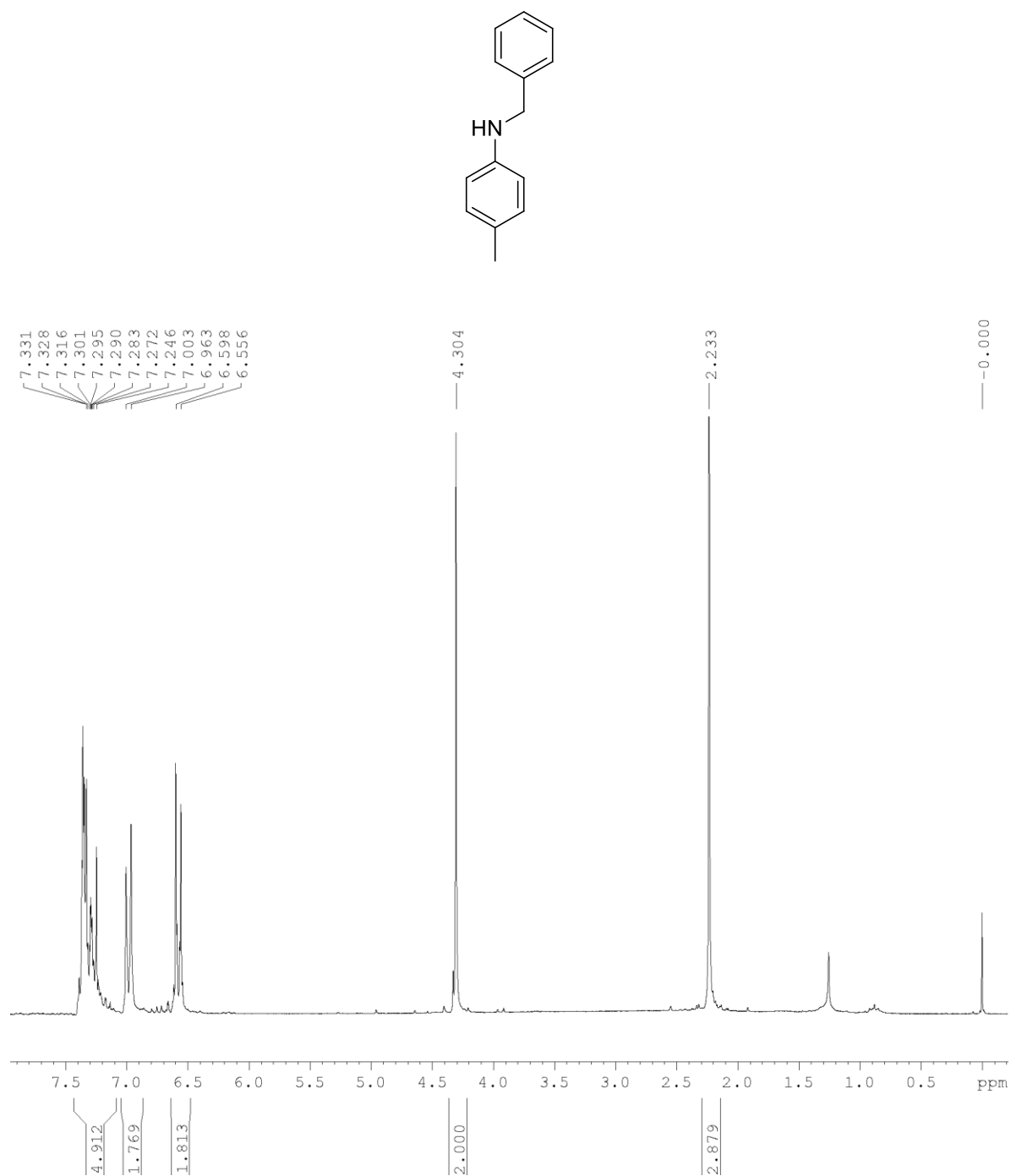
ANEXO 15: CARACTERIZAÇÃO DA *N*-(4METILBENZIL) ANILINA (10c)

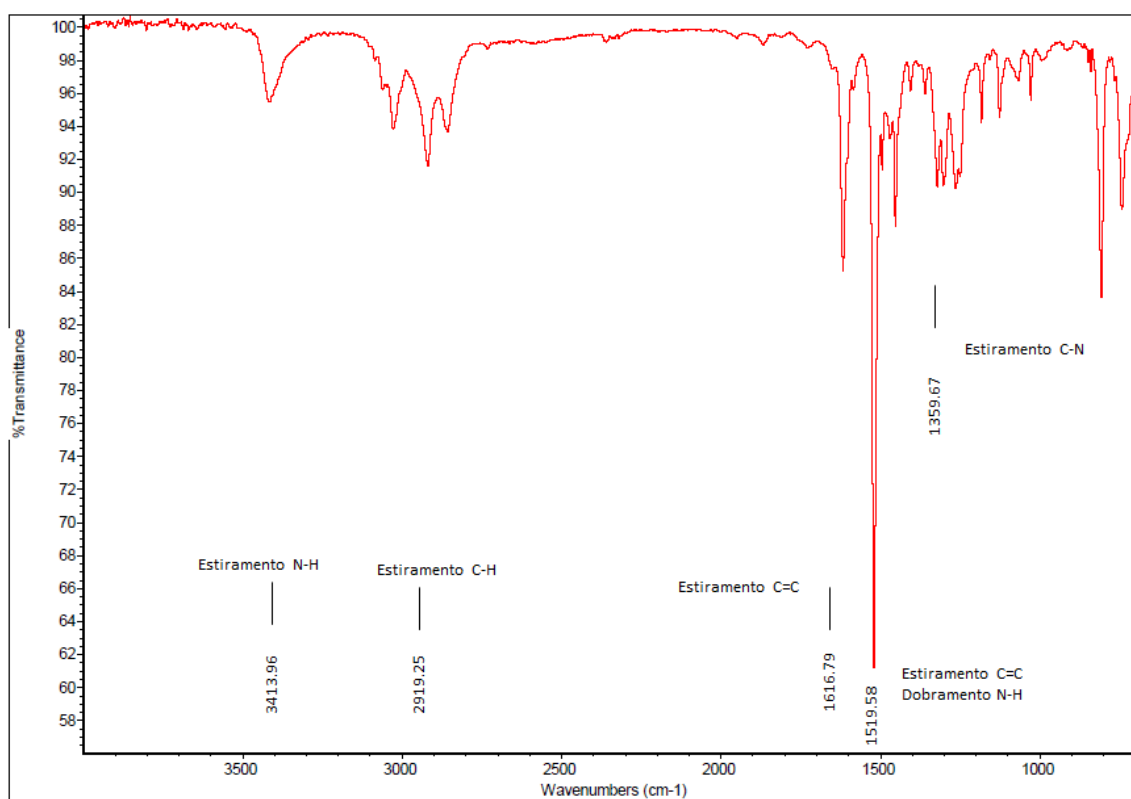
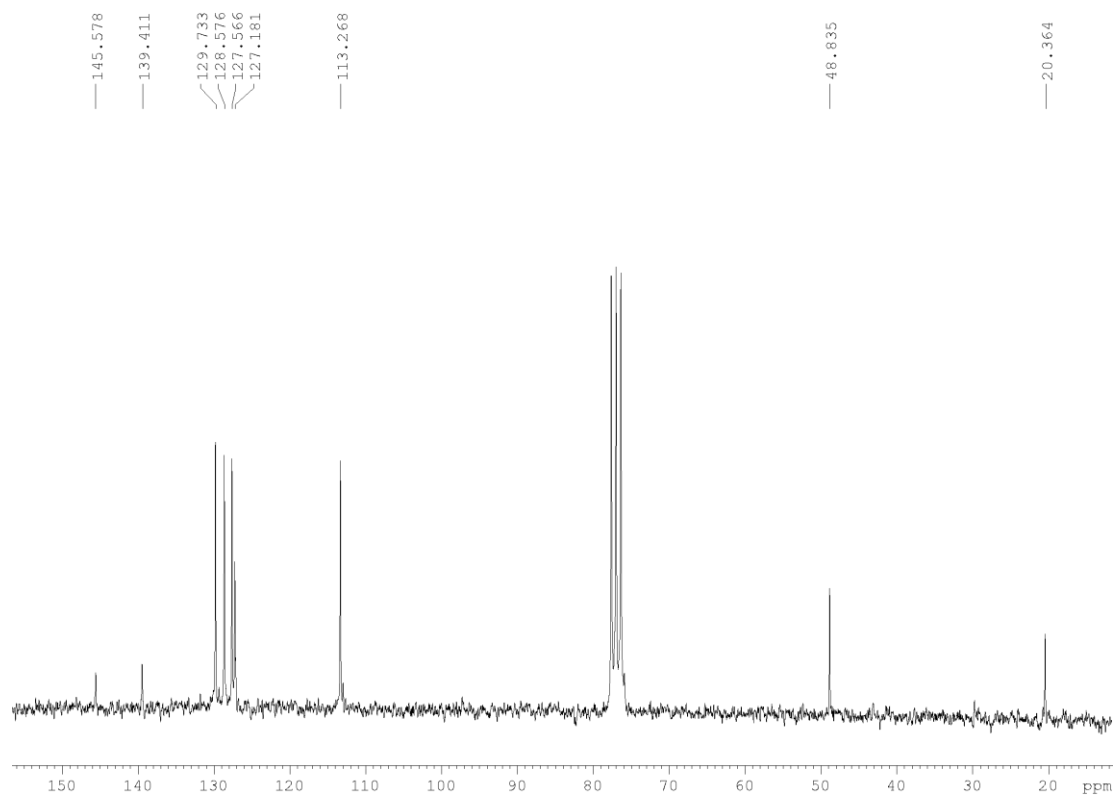


AM03_aminas_2 56 (0.238) Cm (51:103)

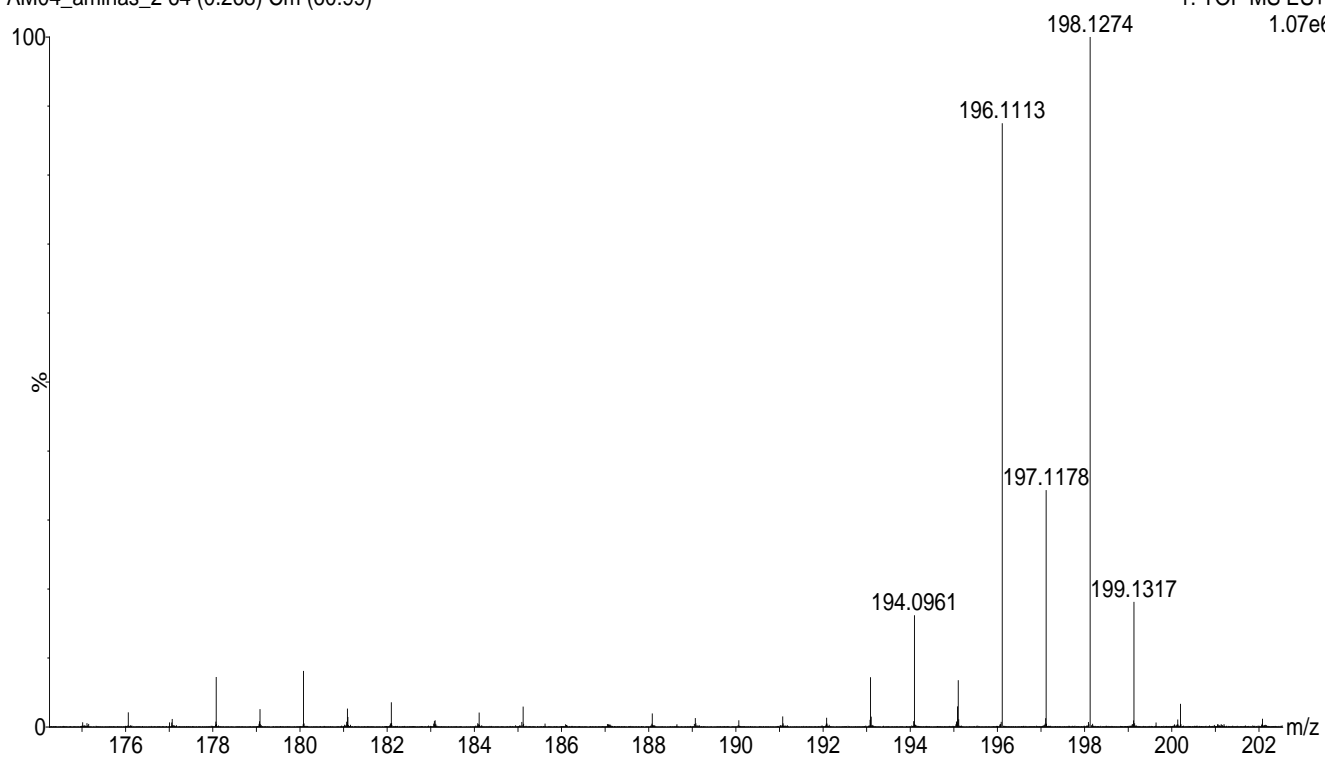
1: TOF MS ES+
5.78e5

ANEXO 16: CARACTERIZAÇÃO DA N-BENZIL-4-METILANILINA (10d)

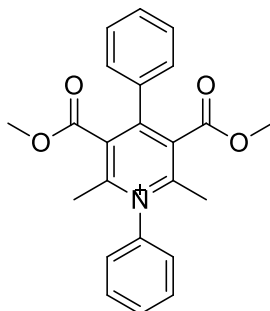




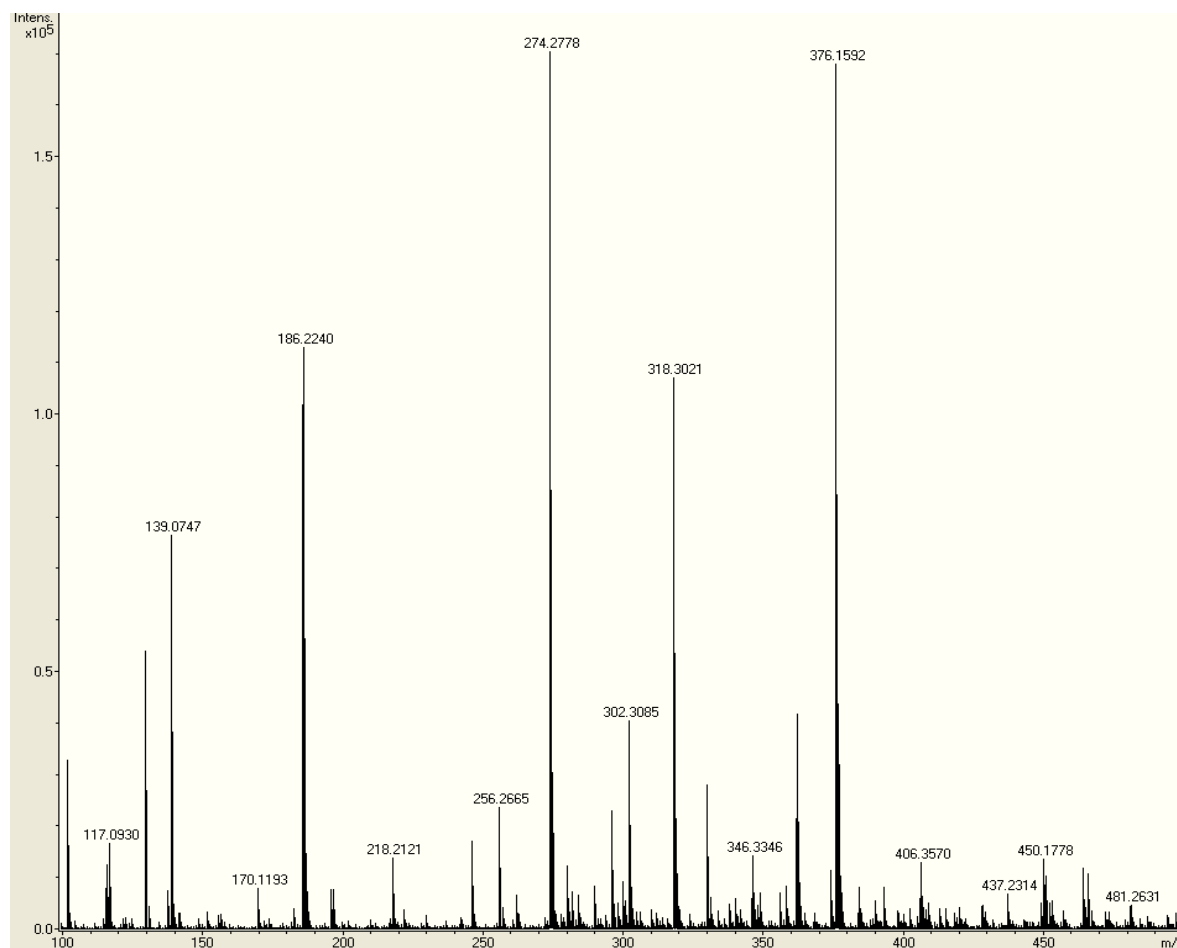
AM04_aminas_2 64 (0.268) Cm (60:99)

1: TOF MS ES+
1.07e6

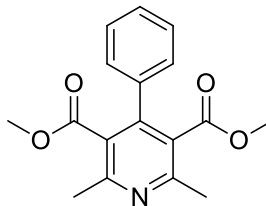
ANEXO 17: ANÁLISE DE MASSA EXATA DA PIRIDINA 3,5-BIS(METOXICARBONIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIFENILPIRIDÍNIO



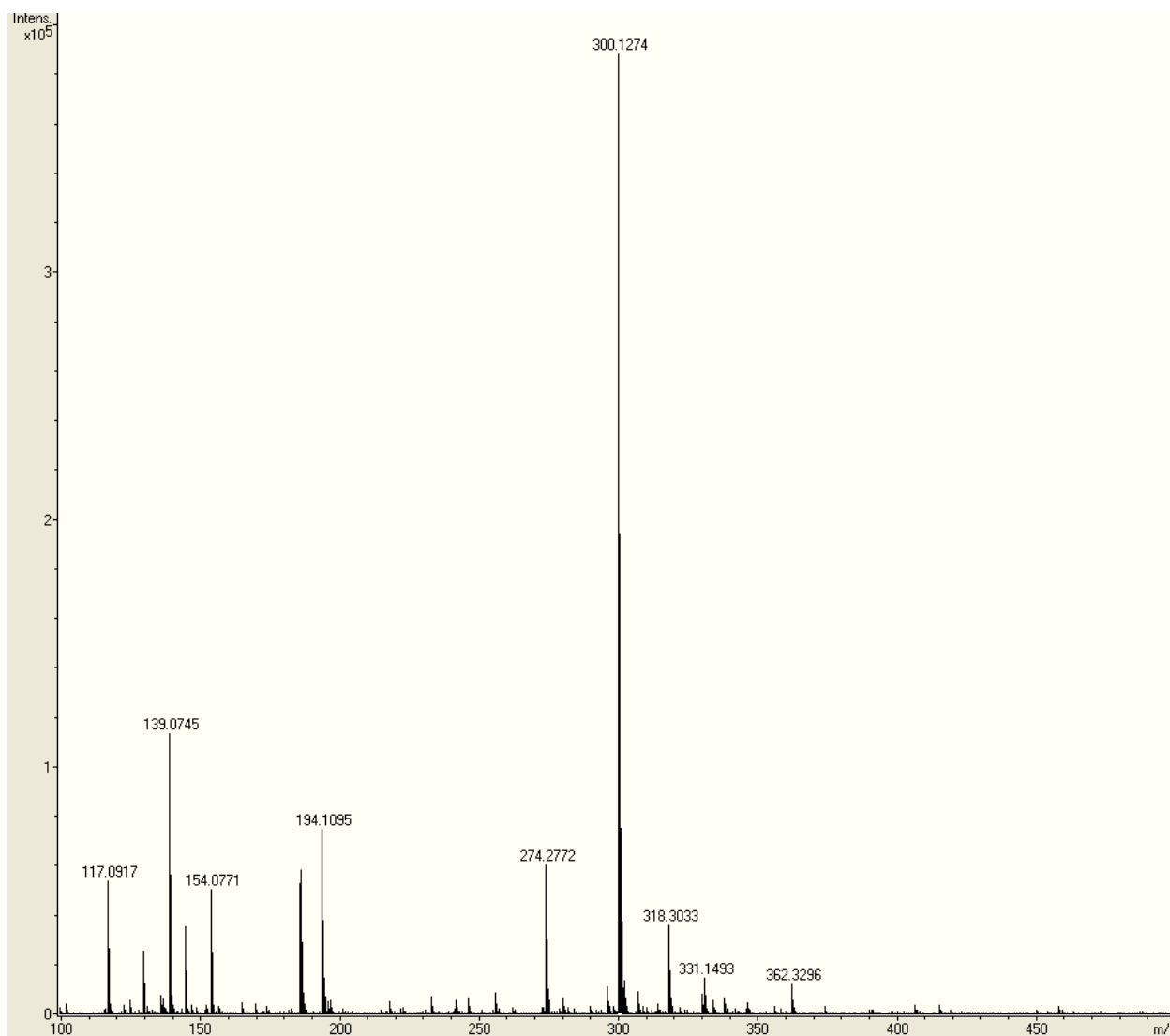
ESI-Q-TOF m/z calc, para $[M]^+$ 376,1543, encontrado 376,1592.



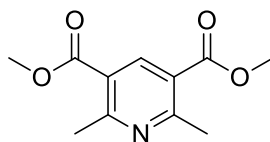
ANEXO 18: ANÁLISE DE MASSA EXATA DA PIRIDINA DIMETIL 2,6-DIMETIL-4-FENILPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO



ESI-Q-TOF m/z calc, para $[M+H]^+$ 300,1230, encontrado 376,1274



**ANEXO 19: ANÁLISE DE MASSA EXATA DA PIRIDINA DIMETIL 2,6-DIMETIL
PIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO**



ESI-Q-TOF m/z calc, para $[M+H]^+$ 224,0917, encontrado 224,0947

